

Université de Montréal

**Modulation de l'homéostasie lipidique intestinale
suite à une intervention en médecine traditionnelle
Cri chez un modèle animal d'obésité et de pré-
diabète**

par

Caroline Ouellet

Département de nutrition

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures
en vue de l'obtention du grade de maître ès Sciences (M.Sc)
en Nutrition

2 mai 2016

© Caroline Ouellet, 2016

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Modulation de l'homéostasie lipidique intestinale suite à une intervention en médecine traditionnelle Cri chez un modèle animal d'obésité et de prédiabète

Présentée par :
Caroline Ouellet

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Guylaine FERLAND, président rapporteur
Dr Pierre Selim HADDAD, directeur de recherche
Dr Emile LEVY, codirecteur
Christopher ROSE, membre du jury

Résumé

Introduction : Les taux d'obésité et de diabète de type 2 et leurs complications sont plus élevés chez les populations autochtones que chez la population générale. Une des raisons pour ces taux très élevés de complications est la résistance culturelle des autochtones envers les soins de santé contemporains souvent dus aux traitements culturellement inadéquats pour ces affections. Afin d'adresser cette problématique, l'équipe sur les médecines autochtones antidiabétiques des Instituts de recherche en santé du Canada (ÉMAAD-IRSC) a étudié 17 plantes de la pharmacopée traditionnelle des Cris de la Nation de la Baie James, dont le peuplier baumier *Populus balsamifera*.

Objectifs : Le but de cette présente étude est d'examiner les effets de *P. balsamifera* sur les contenus lipidiques de l'intestin ainsi que la composition des protéines clés impliquées dans le métabolisme des lipides.

Matériel et méthodes : Les souris étaient assignées à huit semaines de diètes, soit la diète standard (CHOW), une diète à forte teneur lipidique (HFD) ou une HFD avec ajout de 125 mg/kg de *Populus balsamifera*.

Résultats : Les résultats ont montré que les teneurs totales de l'intestin en cholestérol, en phospholipides et en triglycérides ne sont pas influencées par l'absence ou la présence de l'extrait de *P. balsamifera*. La teneur en acides gras a significativement augmenté dans le traitement HFD comparé au groupe contrôle CHOW. Le traitement avec *P. balsamifera* a significativement réduit le contenu

d'acides gras dans le jéjunum vers des valeurs observées pour la diète contrôle. Une modification non significative a été notée dans l'expression des protéines FAS, CPT-1, ACC-P.

Conclusion: Ces résultats renforcent davantage le potentiel d'utilisation de l'extrait de peuplier baumier dans le contexte de forte prévalence d'obésité dans les populations autochtones.

Mots-clés : anti -obésité, antidiabétiques, souris C57BL/6, peuplier baumier, absorption des acides gras, médecine traditionnelle autochtone.

Abstract

Introduction : Obesity and type 2 diabetes as well as their complications are present at higher rates in aboriginal communities than in the general population. One reason for this situation is the cultural resistance of Aboriginals to contemporary health care due to the cultural inadequacy of modern treatments for obesity and type 2 diabetes. In order to address this issue, the Canadian Institutes of Health Research Team in Aboriginal Antidiabetic Medicines (CIHR-TAAM) looked at 17 plants of the traditional pharmacopeia of the Cree Nations of Eastern James Bay in Canada, among which was balsam poplar, *Populus balsamifera*.

Objective : The purpose of the present study is to examine the effect of *P. balsamifera* on the intestinal content of various lipid species and key protein components involved in lipid metabolism.

Material and methods: Mice were exposed for eight weeks to a standard diet (CHOW), a high fat diet (HFD) or HFD containing 125 mg/kg of *Populus balsamifera*. Samples of jejunum were collected, homogenized and their lipid content extracted.

Results: The results showed that jejunal total cholesterol, phospholipids and triglycerides were not affected by the absence or the presence of *P. balsamifera* extract. In contrast, the jejunal content in fatty acids was significantly increased by the DIO treatment as compared to Chow controls. *P. balsamifera* treatment significantly reduced intestinal fatty acid content back toward values observed in

Chow controls. A non-significant change was noted in the expression of the FAS protein, CPT-1, ACC-P.

Conclusion : This further strengthens the potential of balsam poplar extracts to be useful in the context of the high prevalence of obesity in Indigenous populations.

Keywords : Anti-obesity, antidiabetic, C57BL/6 mice, Balsam poplar, fatty acid absorption, Aboriginal Traditional Medicine.

Table des matières

Résumé.....	3
Abstract	5
Table des matières.....	7
Liste des tableaux.....	9
Liste des figures – mémoire	10
Liste des figures - articles	11
Liste des abréviations.....	14
Remerciements.....	17
1. Introduction.....	19
1.1 Historique.....	19
1.2 Obésité	28
1.2.1 Historique.....	28
1.2.2 Physiopathologie	29
1.2.3 Prévalence alarmante	31
1.3 Diabète	32
1.3.1 Physiopathologie.....	32
1.3.2 Épidémiologie	34
1.4 Conséquence de l'obésité aboutissant au DT2 et au Syndrome métabolique	34
1.4.1 Obésité et DT2	34
1.4.2 Obésité et syndrome métabolique	37
1.4.3 DT2, obésité et syndrome métabolique.....	39
1.5 Métabolisme lipidique.....	43
1.5.1 Foie et métabolisme lipidique	43
1.5.2 Intestin et métabolisme lipidique	45
2. Objectifs de l'étude	54
3. Rôle de chaque coauteur de l'article	56

4.	Article.....	57
5.	Discussion	91
6.	Bibliographie.....	99
7.	Article publié.....	110

Liste des tableaux

Tableau 1. Critères présents pour avoir un diagnostic de syndrome métabolique.

Tableau 2 : Études antérieures avec l'utilisation du *P. balsamifera* et une nutrition high fat diet (HFD) en comparaison avec le modèle contrôle CHOW

Tableau 3 : Résultats de l'étude ci-contre avec l'utilisation du *P. balsamifera* et une nutrition high fat diet (HFD) en comparaison avec le modèle contrôle CHOW sur le jéjunum.

Liste des figures – mémoire

Figure 1. Carte du Québec montrant les communautés cries ayant participé au projet ethnobotanique.

Figure 2. Les causes et les facteurs déterminants dans le développement du syndrome métabolique.

Figure 3, Triglycéride, squelette de glycérol avec 3 molécules d'acides gras.

Figure 4, Cholestérol ester, une molécule de cholestérol avec un acide gras estérifié.

Figure 5, Squelette de glycérol lié à deux molécules d'acides gras ainsi qu'un groupement phosphate.

Figure 6 Schéma de la lipogenèse et du métabolisme du glucose.

Figure 7 Schéma de la β -oxydation.

Figure 8 : *Populus balsamifera* L. (Salicaceae)

Figure 9 : Voici un résumé schématisé intégrant les résultats, les conclusions ainsi que les spéculations sur le rôle du jéjunum dans la problématique de l'obésité induite par HFD sans l'effet bénéfique de *P. balsamifera*.

Figure 10 : Voici un résumé schématisé intégrant les résultats, les conclusions ainsi que les spéculations sur le rôle du jéjunum dans la problématique de l'obésité induite par HFD ainsi que l'effet bénéfique de *P. balsamifera*.

Liste des figures - articles

Figure 1. Jejunal total cholesterol is not modified by high fat diet or *P. balsamifera* treatment. Jejunal total cholesterol was measured as described in Materials and Methods and expressed as mg per mg of jejunal protein. N.S. Not significantly different from Chow controls by one-way AVOVA. N= 8 per group.

Figure 2. Lack of effect of high fat diet or *P. balsamifera* treatment on jejunal phospholipid content. Jejunal phospholipid content was determined as described in Materials and Methods and is expressed as mg per mg of jejunal protein. N.S. Not significantly different from Chow controls by one-way ANOVA. N= 8 per group.

Figure 3. Jejunal triglycerides are not significantly affected by high fat diet or *P. balsamifera* treatment. Jejunal triglycerides were measured as described in Materials and Methods and expressed as mg per mg of jejunal protein. N.S. Not significantly different from Chow controls or from DIO group by one-way AVOVA. N= 8 per group.

Figure 4. High fat diet increases jejunal fatty acid content and this effect is reversed by *P. balsamifera* treatment. Jejunal fatty acid content was measured as described in Materials and Methods and is expressed as µg per mg of jejunal

protein. Significantly different from Chow controls (a; $p < 0.05$) or from DIO group (b; $p < 0.05$) by one-way ANOVA. N= 8 per group.

Figure 5. Jejunal fatty acid synthase is reduced by high fat diet treatment but not when the latter is combined with *P. balsamifera* treatment. Jejunal FAS was assayed by Western blot analysis as described in Materials and Methods and is expressed as a percentage of densitometric values obtained for Chow control animals. Significantly different from Chow controls (a; $p < 0.05$) by one-way ANOVA. N= 8 per group.

Figure 6. Jejunal CPT-1 is not significantly affected by high fat diet or *P. balsamifera* treatment. Jejunal CPT-1 were measured by Western blot analysis as described in Materials and Methods and is expressed as a percentage of densitometric values obtained for Chow control animals. N.S. Not significantly different from Chow controls or from DIO group by one-way ANOVA. N= 8 per group.

Figure 7. High fat diet decreases jejunal phosphorylated ACC and this effect is reversed by *P. balsamifera* treatment. Jejunal phosphorylated ACC was measured by Western blot analysis as described in Materials and Methods and is expressed as a percentage of densitometric values obtained for Chow control

animals. Significantly different from Chow controls (a; $p < 0.05$) or from DIO group (b; $p < 0.05$) by one-way ANOVA. N= 8 per group.

Liste des abréviations

ACC	<i>acetyl-CoA carboxylase</i>
ACC-P	<i>acetyl-CoA carboxylase-phosphorilé</i>
AG	Acides gras
CEI	<i>Cree of Eeyou Istchee</i>
CM	<i>chylomicron, chylomicron</i>
CPT-1	<i>carnitine palmitoyl transferase 1</i>
DT2	Diabète de type 2
ÉMAAD antidiabétiques	Équipe de recherche sur les médecines autochtones
HDL	Lipoprotéines à haute densité
HFD	Régime alimentaire riche en graisses (high-fat diet)
IRSC	Instituts de Recherche en Santé du Canada
LDL lipoprotein)	Lipoprotéines à basse densité (low density

MCV	Maladies cardiovasculaires
OMS	Organisation mondiale de la santé
<i>P. balsamifera</i> poplar	<i>Populus balsamifera</i> L. (Salicaceae) or balsam
SM	Syndrome métabolique
TG	Triglycérides
VLDL lipoprotein)	Lipoprotéines à très basse densité (very-low density
T2DM	<i>Type 2 diabetes mellitus</i>
µg	Microgramme
µL	Microlitre

*À mes parents qui ont toujours su
me soutenir et trouver les mots pour
m'encourager*

Remerciements

J'offre ma gratitude et de sincères remerciements à mes directeurs de maîtrise, le Dr Pierre S. Haddad et le Dr Émile Levy. Grâce à leur aide, soutien et précieux conseils, je termine avec une solide formation. Merci Dr Haddad d'avoir cru en moi avec mon cheminement unique et mes expériences antérieures peu communes. J'ai appris, par votre persévérance, à foncer et dépasser le regard des autres dans le milieu controversé de la médecine traditionnelle. Merci Dr Levy de m'avoir ouvert votre laboratoire en m'enseignant l'assiduité et la rigueur d'un travail bien accompli. Que vous puissiez trouver ici toute ma reconnaissance pour faire suite à vos efforts fournis à mon égard.

J'adresse de sincères remerciements à mes deux équipes de laboratoires d'accueil pour le soutien et la collaboration continue. Je remercie spécialement Mme Carole Garofalo pour sa patience et ses suivis lors de l'élaboration de protocoles de recherche. Je remercie Mme Schohraya Spahis pour sa présence, peu importe l'heure des courriels envoyés. Je remercie particulièrement Dre Lina Musallam pour ses critiques constructives lors de ce parcours et Dr Alain Montoudi pour toutes les questions auxquelles tu as répondues. Je ne pourrais passer à côté de mes collègues de laboratoire quotidien Dr Rami Taha et M. Maurice Bouity-Voubou pour votre présence et nos éclats de rire. Un merci tout spécial à Dr Thierry Ntimbane pour sa contribution à mon apprentissage et à la belle amitié développée.

J'adresse également des remerciements à toutes les Premières nations participant à ce grand projet. Je vous ouvre mon cœur et ma gratitude pour tout le savoir dont vous m'avez partagée. Nous avons su communiquer au-delà des barrières de la langue et à travers l'accomplissement de la nature. *Megwetch!*

Merci François pour ton soutien tout au long de cette aventure et de ton amitié sincère. Merci Carl pour la force que tu m'as apportée afin d'achever ce projet et ainsi en amorcer d'autres à tes côtés.

Les derniers et les plus importants dans mon cœur, mes parents. Maman, Papa merci pour tout ce que vous faites pour moi. Votre amour et votre soutien m'ont permis d'accomplir ce que je suis aujourd'hui. C'est en votre nom que je remets ma maîtrise.

Je remercie les personnes dans ma vie personnelle et professionnelle, ayant contribué à la réalisation de cette belle aventure.

1. Introduction

1.1 Historique

Les peuples autochtones ont un rapport très particulier avec les terres qu'ils habitent. Ayant une relation étroite entre les sciences de la nature et la spiritualité, la façon dont ils vivent est adaptée à leurs croyances. Leur milieu de vie et l'endroit où ils résident déterminent grandement le type de nourriture qu'ils y trouvent ainsi que les soins de santé disponibles. Étant donné la grandeur de leurs territoires, les communautés autochtones possèdent une richesse biologique incroyable. Leurs connaissances ancestrales permettent des interventions locales trop peu connues des peuples urbains. Au Canada, les communautés ont su s'adapter à la forêt boréale qui borde la région subarctique autant du point de vue du climat qu'en s'accommodant à la végétation présente.

Installés depuis plusieurs siècles déjà, les autochtones ont dû faire face à de grands bouleversements de leur mode de vie. Leur façon d'agir, grandement affectée par l'ère de la colonisation, a dû s'adapter aux divers changements que les peuples européens ont amenés avec eux. Ils passent alors de la vie de cueilleur-chasseur à un style beaucoup plus « moderne » — européen. Ces nouvelles adaptations ne sont pas sans conséquence puisque se multiplient les maladies

chroniques y étant reliées tels l'obésité, le syndrome métabolique, la résistance à l'insuline et le diabète de type 2.

L'obésité est due à une situation où l'apport alimentaire est supérieur aux besoins énergétiques quotidiens. Plusieurs déterminants tels la génétique, la vitesse métabolique, l'apport en énergie supérieure aux besoins et la dépense énergétique inférieure reliée à l'activité physique moindre contribuent à la progression de l'obésité. Cette progression se faisant à une vitesse alarmante, autant dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement (Hill & Melanson, 1999; Kopelman, 2000). L'obésité devient un problème au niveau de la santé publique (Kopelman, 2000). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en 1995, on comptait mondialement 200 millions de personnes souffrant d'obésité. Alors qu'en l'an 2000 ce chiffre croit à plus de 300 millions, et ce, seulement chez les adultes (Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 2011), les programmes d'aide et de prévention fusent de toutes parts. Le Canada n'y échappe pas. Il compte plus de 5,5 millions d'obèses en 2004 (Statistiques Canada, 2004) et 8,6 millions de ses habitants souffrent d'embonpoint. Ce surplus de poids n'est pas sans conséquence. L'obésité est un facteur de risque pour l'hypertension, se caractérisant par une pression artérielle élevée; pour les maladies coronariennes, pour les accidents vasculaires cérébraux, pour l'apnée du sommeil ainsi que certains cancers (côlon, sein, endomètre) (Calle & Kaaks, 2004; Ligibel, 2011;

Schmandt, Iglesias, Co, & Lu, 2011; Wolk, Shamsuzzaman, & Somers, 2003). L'obésité favorise également les problèmes de santé mentale dus à un manque d'estime de soi et mène parfois à la dépression (Klaczynski, Goold, & Mudry, 2004; Luppino et al., 2010). L'obésité contribue au syndrome métabolique (SM) et est l'un des principaux facteurs reliés au diabète de type 2 (DT2)(Wilson, D'Agostino, Parise, Sullivan, & Meigs, 2005).

Les populations autochtones connaissent elles aussi une augmentation du DT2. Alors que la prévalence s'accroît dans pratiquement toutes les régions du monde, les Autochtones au Canada apprennent qu'ils sont de trois à cinq fois plus susceptibles de souffrir du DT2 que le reste de la population canadienne (Young, Reading, Elias, & O'Neil, 2000). Les Cris de la Baie-James du Nord-du-Québec le sont de trois à quatre fois plus que la population québécoise (Haddad et al., 2012). Cette incidence peut s'expliquer par plusieurs raisons. Elle peut être due à des prédispositions génétiques que les communautés possèdent, à des changements dans leur style de vie auxquels ils ne s'adaptent pas favorablement ou une déconnexion de la médecine moderne engendrée par leur culture (Brassard, Robinson, & Lavalée, 1993). De plus, les programmes de prévention du diabète connaissent des succès limités dans les communautés autochtones. (Daniel, Rowley, McDermott, Mylvaganam, & O'Dea, 1999; Gray-Donald et al., 2000; Griffin, Gilliland, Perez, Helitzer, & Carter, 1999; Harris & Zinman, 2000; Hood,

Kelly, Martinez, Shuman, & Secker-Walker, 1997). L'utilisation de traitements antidiabétiques contemporains dans ces communautés n'est pas optimale à cause de la résistance culturelle aux médicaments. La non-conformité aux traitements augmente aussi les risques de complications liés au diabète. Certaines communautés autochtones, telles les CEI (*Cree of Eeyou Istchee*), considèrent utiliser les médecines traditionnelles de leurs ancêtres. Avec un retour de l'intérêt des pratiques de médecines traditionnelles chez plusieurs groupes autochtones, l'utilisation de plantes provenant de la médecine traditionnelle peut s'avérer une approche intéressante pour le contrôle et le traitement du diabète (Berman, Swyers, & Kaczmarczyk, 1999). Il faut se rappeler que l'utilisation de plantes médicinales est bien fondée. Par exemple, l'acide salicylique provenant du bouleau est le composé principal à la base de médicaments comme l'aspirine, utilisée pour contrer les douleurs (Mahdi, Mahdi, Mahdi, & Bowen, 2006). Plus pertinent encore, la metformine, un des médicaments les plus prescrits pour contrôler le diabète est dérivé de la guanidine, un composé avec des propriétés hypoglycémiantes retrouvées chez la Rue-de-chèvre (*Galega officinalis*) (Oubre, Carlson, King, & Reaven, 1997).

Dans les décennies récentes, beaucoup d'études ont été menées, afin d'établir les propriétés antidiabétiques des plantes médicinales de la pharmacopée traditionnelle crie (Fraser et al., 2007; Harbilas, Brault, et al., 2012; Nachar et al., 2013). Ceci cadre avec plusieurs autres recherches sur les propriétés antidiabétiques (Day, 2005) ainsi qu'anti obésités (Almeida et al., 2014) des plantes

médicinales à travers le monde. Afin d'endiguer l'épidémie et de prévenir l'obésité et le diabète de type 2 que vivent les communautés autochtones des Cris de la Baie-James, le Conseil Cri de la Santé et des Services sociaux de la Baie-James sont ouverts à explorer l'utilité thérapeutique des préparations provenant de la médecine traditionnelle (Augé & Légaré, 2008).

C'est en 2003 qu'une équipe de chercheurs s'établit dans ce contexte. L'équipe de recherche sur les médecines autochtones antidiabétiques des Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC) désire identifier des plantes pouvant diminuer « les effets dévastateurs du diabète de type 2 » en procédant à l'analyse scientifique rigoureuse de l'activité antidiabétique et anti obésité des plantes utilisées par les « guérisseurs traditionnels des Nations Cris » (ÉMAAD-IRSC). L'objectif ultime est de démontrer l'efficacité des plantes médicinales traditionnelles, avec la possibilité de les intégrer aux traitements du DT2 dans le système de soins de santé existant. L'équipe de recherche s'impose de respecter un des désirs des communautés autochtones d'aujourd'hui; soit de préserver, valider et enseigner la signification des savoirs traditionnels. Comme demandé dans une rencontre avec des membres des communautés crie, les résultats engendrés par les travaux de l'équipe cherchent à trouver des solutions afin de réduire les inégalités en santé, en utilisant une méthode adaptée culturellement à leurs valeurs.

Ce projet pluridisciplinaire regroupe six laboratoires partagés entre l'Université de Montréal, l'Université McGill et l'Université d'Ottawa. L'équipe travaille avec six communautés de la région de la Baie-James, soit Mistissini, Whapmagoostui, Waskaganish, Nemaska, Oujé-Bougoumou et Weminji. L'équipe de recherche collabore aussi étroitement avec le Conseil cri de la Santé et des Services sociaux de la Baie-James, le Grand Conseil des Cris, les Conseils de bande de chaque communauté et plusieurs organismes provinciaux et fédéraux. Ce projet d'envergure englobe une variété de disciplines comprenant l'ethnobotanique, la phytochimie, la nutrition, la pharmacologie, la toxicologie ainsi que les sciences cliniques.

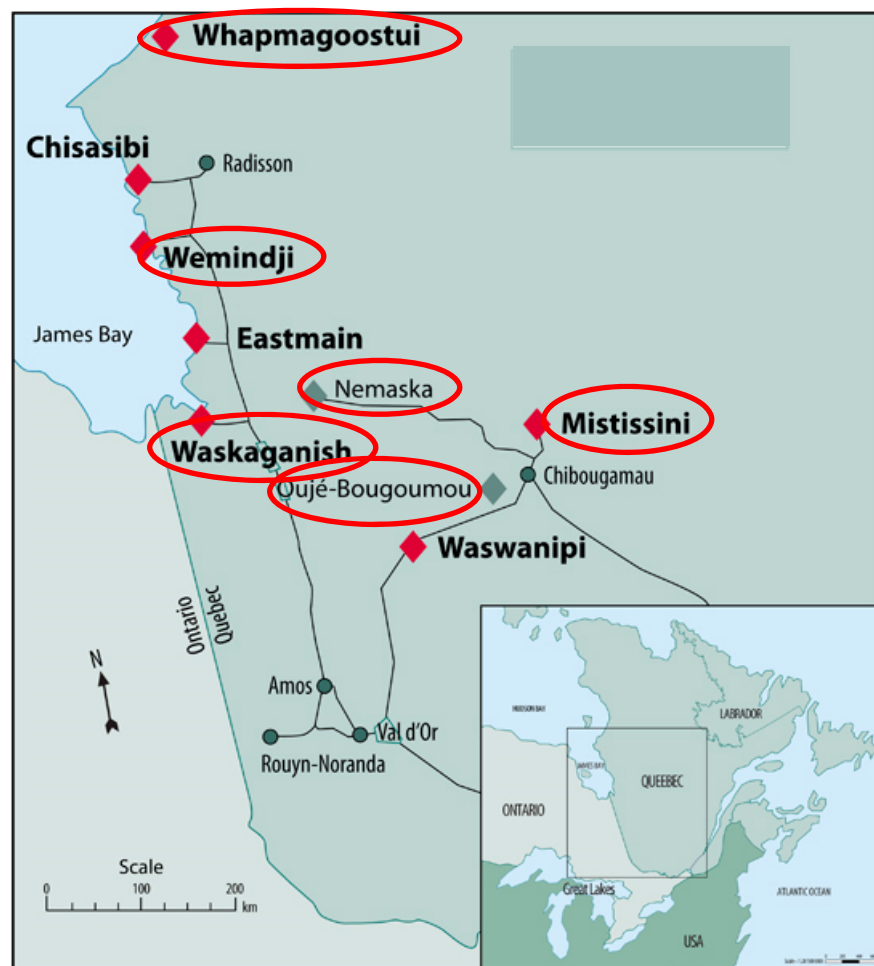


Figure 1 Carte du Québec montrant les communautés cries ayant participé au projet ethnobotanique. (Adapté de Drescher, 2014)

Une nouvelle approche ethnobotanique a été développée afin d'identifier les plantes de la pharmacopée traditionnelle des Cris de la Baie-James ayant un potentiel antidiabétique. Pour ce faire, les chercheurs ont questionné les guérisseurs au sujet des plantes utilisées pour traiter une quinzaine de symptômes se rapportant au diabète, incluant la polydipsie, la polyurie, la fatigue, les

faiblesses, la prise de poids et l'augmentation de l'appétit. Ils ont ainsi classé et répertorié 17 espèces de plantes selon leur potentiel antidiabétique (Harbilas et al., 2009; Leduc, Coonishish, Haddad, & Cuerrier, 2006). L'équipe a ensuite utilisé une plateforme élaborée de bioessais *in vitro* et de modèles animaux *in vivo* afin de documenter les actions bénéfiques des plantes au niveau de la gestion du glucose, des lipides, du poids corporel et de la résistance à l'insuline (Haddad et al, 2012; (Fraser et al., 2007; Harbilas et al., 2009; Spoor et al., 2006). Ayant obtenu des résultats prometteurs (Eid and Haddad, 2014), plusieurs études sont en cours afin de déterminer la façon dont la médecine traditionnelle autochtone crie peut diminuer les effets du diabète chez l'animal ainsi que chez l'humain.

Les déséquilibres métaboliques entraînent les PN vers un fléau de la société, c'est-à-dire vers l'obésité (Kopelman, 2000; Wilson et al., 2005). La recherche améliore de jour en jour la santé des gens en découvrant de nouveaux traitements et tests pour respectivement traiter et prévenir les maladies (Allende-Vigo, 2015; Holt, 2015; Hood et al., 1997; Sussman, Kent, Nelson, & Hayward, 2015).

Le but du travail présenté dans ce mémoire est d'analyser si une plante issue de la pharmacopée traditionnelle crie comme le peuplier baumier (*Populus balsamifera* L.), qui réussit à diminuer le poids des souris (C57BL/6) obèses, peut

aussi moduler l'absorption ou la prise en charge intestinale des lipides. Ceci pourrait réduire la charge lipidique des tissus périphériques. La plante pourrait, entre autres, agir au niveau des transporteurs (Ahima, 2009), des activités enzymatiques, du trafic intracellulaire et divers processus impliqués dans la synthèse des lipoprotéines (Large, Peroni, Letexier, Ray, & Beylot, 2004). Lors de ces manipulations, nous utiliserons des tissus provenant d'animaux traités avec le peuplier baumier. Cette étude a fait partie du projet doctoral d'une collègue (Harbilas et al., 2013), mais l'homéostasie lipidique intestinale n'avait pas été étudiée. Ainsi, le jéjunum a été analysé pour le présent projet de maîtrise. Cette étude permettra de déterminer si le peuplier baumier peut aider à la gestion du poids corporel en agissant sur l'homéostasie des lipides.

1.2 Obésité

1.2.1 Historique

La sédentarité de notre siècle moderne, ainsi que l'excès en apport alimentaire relié à la facilité à se procurer de la nourriture souvent riche en gras saturé et en sucres raffinés, ont contribué à la première maladie épidémique non infectieuse de l'histoire c'est-à-dire l'obésité (OMS). Caractérisée par « un excès de masse adipeuse répartie de façon généralisée dans les diverses zones grasses de l'organisme » (Dictionnaire de médecine, Flammarion), l'obésité est passée d'un symbole de beauté à un problème de santé mondial. Les spéculations avancent que l'obésité a longtemps été un important symbole de fertilité (Haslam & Rigby, 2010) et l'est toujours dans certains pays. Par exemple, une figurine d'ivoire de mammoth datant possiblement de 35 000 ans serait la preuve d'art figuratif la plus ancienne d'obésité avant même l'époque de l'agriculture (D. Haslam, 2014; M. Haslam, 2014). D'autres figurines trouvées représenteraient également l'obésité, mais peu d'information fossilisée indique l'âge exact ou l'époque de ces reliques; on ne connaît ni le but de celles-ci ni leurs significations (Nelson, 2008). Il semble que l'obésité serait devenue plus commune avec l'avènement de l'agriculture, entraînant avec elle son lot de changements; notamment, une grande diminution de la dépense énergétique comparativement aux ancêtres chasseurs-cueilleurs. Aujourd'hui, l'obésité est un fléau mondial autant dans les pays développés que dans ceux en voie de développement. Selon l'Organisation

mondiale de la santé, les causes fondamentales seraient un changement dans l'équilibre alimentaire où les calories consommées dépasseraient la quantité de calories dépensées. Mondialement, les populations tendent à consommer des aliments très caloriques, riches en graisses et sucres, mais appauvris en vitamines, minéraux et autres nutriments. De plus, une diminution de l'activité physique est notable puisque les formes de travail sont de plus en plus sédentaires alors que les modes de transport et d'urbanisation ne favorisent plus la marche pour se rendre au travail (WHO, 2014). Finalement, l'accessibilité à la nourriture fait en sorte que les gens mangent plus et s'activent moins. Donc, l'obésité proviendrait d'un apport plus grand en énergie qu'en dépense énergétique. Ce surplus de poids se différencie en 4 types soit un excès de graisse réparti dans tout le corps sans un endroit spécifique, soit une concentration plus élevée de tissus gras au niveau du tronc et de l'abdomen appelé obésité androïde, soit une accumulation de graisse au niveau de l'abdomen nommé obésité viscérale, soit un surplus graisseux aux hanches et aux cuisses appelé obésité gynoïde.

1.2.2 Physiopathologie

L'obésité est une pathologie chronique. La prise de poids est en partie due à une accumulation de lipides dans les tissus adipeux. Pour être considérée obèse, la masse graisseuse doit être supérieure à 25 % chez l'homme et à 35 % chez la femme (T. Lohman et al., 2003; T. G. Lohman et al., 1999). Il existe un indice de

masse corporelle ($IMC = \text{poids}/(\text{taille})^2$) permettant une mesure rapide et simple. Pour un poids considéré comme normal, l'IMC varie entre 18,5 et 24,5. Le surpoids (embonpoint) est caractérisé par des valeurs se situant entre 25 et 29,9 inclusivement. L'obésité est présente lorsque les valeurs de l'IMC sont ≥ 30 .

Plusieurs hypothèses sous-tendent la physiopathologie de l'obésité. D'une part, l'obésité peut être associée à une inflammation chronique alors que le tissu adipeux, hypertrophié, modifie la lipolyse et par conséquent empêche une perte de poids (Stienstra et al., 2007). L'intestin grêle pourrait être impliqué en disposant de moins de bifidobactéries lors d'une alimentation à haute teneur en gras et augmentant l'inflammation de ses parois (Cani et al., 2007). L'inflammation peut également avoir un effet sur la flore intestinale en la faisant absorber plus de calories qu'une flore non enflammée (Turnbaugh et al., 2006). Polygénique, l'obésité en doit aussi beaucoup à l'environnement. Bien que la composante génétique soit impliquée, il n'en demeure pas moins que plusieurs autres facteurs partagent la responsabilité. Par exemple, l'excès calorique alimentaire, la sédentarité, l'urbanisme, l'environnement, l'industrie agroalimentaire, les transports, le stress, le manque de sommeil, les services de santé et l'éducation, pour ne nommer que ceux-ci, se réunissent pour renforcer les éléments clefs menant et maintenant l'obésité (WHO, 2014).

1.2.3 Prévalence alarmante

En mars 2001, l'Organisation mondiale de la santé publiait des statistiques alarmantes quant au surpoids (BMI entre 25 et 29.9 kg/m²) et à l'obésité (BMI > ou = 30 kg/m²). Depuis 1980, le nombre de personnes atteintes d'obésité a doublé. 1,5 milliard de personnes âgées de plus de 20 ans étaient touchées par le surpoids en 2008 alors que le surpoids chez les enfants a atteint les 43 millions en 2010. En ce qui a trait au Canada, les enquêtes démontrent également une augmentation de l'obésité entre 1978 et 2007. On estime, en 2007, un taux réel d'obésité de près de 25 %; le taux auto déclaré était de 17 %, mais les gens ont tendance à sous-estimer leur poids. Les provinces maritimes et la Saskatchewan sont les provinces ayant le plus haut taux d'obésité auto déclaré chez les 18 ans et plus. L'agence de santé publique Canada démontrait en 2007 que les hommes avaient un taux légèrement plus élevé que les femmes exceptées pour le groupe des 75 ans et plus posant comme hypothèses que de nombreux facteurs tels l'âge, le sexe, la génétique et le revenu peuvent influencer le style de vie dont la prévalence à l'obésité. Ce qui est encore plus surprenant et intéressant est en lien avec les « résultats de l'enquête sur les enfants, les jeunes et les adultes dans les communautés des Premières Nations » (Enquête régionale longitudinale sur la santé des Premières nations (ERS) 2002-2003). Dans les communautés vivant sur des réserves, on retrouve des taux d'obésité de 31,8 % chez les hommes adultes, 41,1 % chez les femmes adultes et même les plus jeunes sont touchés avec 14,0 % d'obésité alors que 36,2 % des enfants satisfont les critères pour être considérés obèses (Agence de Santé

publique du Canada, 2012). Les autochtones sont de trois à cinq fois plus touchés par le diabète sucré que le reste de la population canadienne. Cette maladie que l'on trouvait habituellement chez les adultes de 40 ans et plus se manifeste maintenant chez les enfants. En 1999, le gouvernement fédéral canadien prend l'engagement d'appuyer la « stratégie intégrée en matière de modes de vie sains et de maladies chroniques ». Cette dernière finance plusieurs projets reliés à l'obésité et au diabète, elle est composée de programmes de prévention et promotion, un second de surveillance et le dernier de coordination national. Malgré tout ce qui est en place, l'épidémie de la maladie chronique qu'est devenue l'obésité continue de progresser. Malgré la promotion et les programmes, certaines communautés ont plus de difficultés à s'y conformer soit par le manque d'infrastructure, de connaissances ou de personnel pouvant donner la formation adéquate et assurer la pérennité des projets. L'analyse des plantes provenant de la pharmacopée crie est une formule à étudier et pourrait offrir un potentiel intéressant pour aider à enrayer le fléau de l'obésité.

1.3 Diabète

1.3.1 Physiopathologie

Le diabète de type II est une maladie chronique où le corps n'utilise pas correctement l'insuline produite (insensibilité à l'insuline) ou ne fabrique pas en quantité suffisante l'insuline nécessaire. L'insuline est une hormone qui contrôle la

quantité de sucre dans le sang, le sucre étant une source d'énergie (Association canadienne du diabète, 2016). L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas; elle active le stockage et l'utilisation du glucose dans le corps. L'insuline cible particulièrement 3 organes soit le foie, les muscles et le tissu graisseux (adipeux). La résultante d'une utilisation inadéquate de l'insuline peut mener à l'augmentation du sucre circulant dans le sang au lieu d'être converti en énergie. L'augmentation du sucre dans le sang se nomme hyperglycémie. Chez une personne souffrant de diabète, le taux de glucose, la glycémie, dans le sang n'est plus régulé adéquatement.

La glycémie doit être abaissée chez une personne ayant le diabète de type II. En fait, lorsqu'il n'est pas pris en charge, le diabète peut amener à diverses complications, dont les maladies cardiovasculaires, les problèmes de reins, la perte de la vue, l'impuissance et même conduire à l'amputation en endommageant les organes, les vaisseaux sanguins et les nerfs (Ahima, 2009; Jingi et al., 2015; Lachin et al., 2015; Sinclair, Dunning, & Rodriguez-Manas, 2015). Pour contrer l'apparition de tous ces problèmes, il faut agir en prévention avant l'apparition des premiers facteurs de risque, dont le problème d'obésité, ainsi que les mauvaises habitudes alimentaires et le nombre d'heures insuffisant d'activité physique. Cependant, les changements de mode de vie sont difficiles à implanter et il est commun d'avoir recours à des traitements médicamenteux. Par exemple, chez les Cris souffrant déjà de diabète, les traitements peuvent réduire, retarder ou même parfois éviter les complications possibles.

1.3.2 Épidémiologie

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), près de 200 millions de personnes sont diabétiques dans le monde. Toujours selon l'OMS, entre 2005 et 2030 le nombre de décès causés par le diabète doublera. Les projections mondiales passent de 135 millions en 1995 à 300 millions en 2025 (King, 1998).

1.4 Conséquence de l'obésité aboutissant au DT2 et au Syndrome métabolique

1.4.1 Obésité et DT2

En remontant dans les années 1930 à 1949, l'importance de la résistance à l'insuline fut démontrée par Himsworth et ses collègues. Leurs recherches portaient sur le lien existant entre la résistance à l'insuline et la maladie que l'on connaît aujourd'hui sous le nom de DT2. Leur vision du diabète comme étant une seule maladie change vers les années 1960 alors que Yalow et Benson utilisent la mesure de concentration d'insuline dans le plasma pour comparer les patients diabétiques et non-diabétiques. Ils découvrent également que la vitesse de vieillissement des tissus de l'organisme des différents groupes de patients à l'étude n'est pas la même. À l'aide des méthodes disponibles, ils démontrent que les patients avec de l'intolérance au glucose et du DT2 étaient résistants à l'insuline et

également que les gens de glycémie normale ayant une résistance à l'insuline étaient prédisposés au DT2.

Un mécanisme de l'obésité aboutissant au diabète de type II est présent, c'est-à-dire que l'obésité renforce et développe une résistance à l'insuline. Tout d'abord, le corps développe une résistance à l'action de l'insuline et l'organisme doit alors produire une plus grande quantité d'insuline pour maintenir une glycémie constante dans le sang. Puisque l'hormone n'arrive plus à faire entrer le sucre présent dans le sang vers les tissus (p. ex., muscle), le pancréas va produire une plus grande quantité d'insuline, et une hyperinsulinémie s'en suit. Plusieurs raisons semblent présentes dans l'apparition du DT2 chez un individu obèse. L'accumulation de cellules graisseuses (tissu adipeux) à l'intérieur de la cavité abdominale diminue la capacité de l'insuline à favoriser l'utilisation périphérique du glucose et cause une hyperinsulinémie. Des acides gras libres se retrouvent dans le sang et contribuent à la résistance à l'insuline. De plus, en cours de digestion, les intestins produisent des acides gras qui influencent la sécrétion d'insuline chez une personne obèse.

L'obésité est également liée à la résistance à l'insuline en fonction de la distribution du tissu adipeux dans le corps. Il semble que les gens avec une accumulation des tissus gras au niveau de la cavité abdominale sont plus à risque de voir l'efficacité de l'insuline diminuer qu'une personne ayant une accumulation

de tissus gras au niveau des hanches. Ce qui n'exclue pas une personne avec un poids santé de développer une résistance à l'insuline et qu'une personne obèse de n'en développer aucune. D'autres facteurs peuvent être reliés au DT2 dont une production de substances inflammatoires en trop grande quantité par les muscles ou dans le tissu graisseux présent dans la cavité abdominale provoquant une modification de la balance énergétique.

L'insulino-résistance ou résistance à l'insuline qui est observée chez les gens en surpoids/obèses caractérise le DT2. Cette résistance joue également un rôle lors de dysfonctionnements du métabolisme du sucre et des lipides entraînant avec elle un risque accru de MCV et d'hypertension artérielle. On retrouve majoritairement une insulino-résistance musculaire pour la synthèse du glycogène. L'insulino-résistance peut avoir une composante métabolique lorsqu'elle est causée par un excès de graisse dans les muscles, dans le foie et au niveau du tissu adipeux viscéral. Ce tissu graisseux libère une grande quantité d'acides gras (AG) libres qui vont stimuler la synthèse hépatique des TG et favoriser la néoglucogenèse hépatique. Dans le muscle, glucose et AG libres vont livrer une bataille pour être oxydés. Les AG libres seront oxydés en premier, produisant de l'acetylCoA qui inhibera les enzymes dans le mécanisme de la glycolyse. Les acides gras libres fournissent de l'énergie aux muscles et le glycogène emmagasiné dans les muscles inhibe la synthèse du glycogène. Il y a une

diminution de stockage et d'utilisation du glucose dans le muscle et une augmentation de l'activité hépatique dite néoglucogenèse augmentant ainsi la glycémie.

La plupart des personnes résistantes à l'insuline sont capables de maintenir près de la normale le taux de glucose dans le sang en sécrétant une très grande quantité d'insuline. Le diabète de type 2 se développe lorsque les cellules pancréatiques B ne sont pas capables de surpasser la résistance à l'insuline. Le DT2 s'installe en combinant des conditions génétiques, métaboliques et acquises qui mènent à l'hyperglycémie. Des changements dans le métabolisme du glucose, des gras, des protéines, pour ne nommer que ceux-ci caractérisent la pathologie du diabète.

1.4.2 Obésité et syndrome métabolique

L'excédent de tissus adipeux normaux ne se fait pas sans créer d'autres dommages. L'obésité est le contributeur majeur aux dysfonctions métaboliques dérégulant les taux lipidiques et glucidiques tout en étant reliées à la régulation de l'appétit et en créant un débalancement de l'homéostasie du corps humain (Venges 2004). Il semblerait également que l'obésité joue un rôle central dans le dérèglement du métabolisme cellulaire, ce qui cause la résistance à l'insuline retrouvée dans le diabète sucré de type II (Redinger, 2007).

L'obésité, due à un excès d'adipocytes qui sécrètent plusieurs cytokines (p. ex. la protéine TNF-alpha et l'interleukine-6), contribue aux dysfonctions vasculaires de l'hypertension et la dyslipidémie. L'obésité viscérale est le plus important type d'accumulation de gras pour les dérèglements métaboliques. Certaines manifestations sont l'hypercholestérolémie et la triglycéridémie associées à l'athérosclérose. L'obésité affecte pratiquement tous les organes, elle est comorbide avec plusieurs maladies. L'obésité affecte la vie physique en créant de l'apnée du sommeil, des hernies, des douleurs au dos et aux jambes, mais également au niveau psychologique en diminuant l'estime de soi, en augmentant la fatigue et même en entraînant la dépression. Sur le plan social, elle crée de la stigmatisation, favorise l'isolement, le sous-emploi et le stress marital. L'obésité n'est pas seulement une accumulation de gras, elle influence toutes les sphères de la vie soit physique et mentale. Peu importe son évolution, il existe aussi plusieurs conséquences à long terme de cette condition dévastatrice. Les désordres se répandent dans tous les systèmes entre autres par l'augmentation de l'inflammation dans le foie et amènent des dépôts adipeux particulièrement au pancréas, au mésentère et dans les intestins. On retrouve des marqueurs inflammatoires tels TNF-a, IL-6, et *C-reactive protein* dans différents organes montrant la présence de l'inflammation reliée à l'obésité.

1.4.3 DT2, obésité et syndrome métabolique

Plusieurs interactions sont présentes entre l'obésité et le DT2. Les cellules de gras produisent des substances qui semblent augmenter la résistance à l'insuline d'une part et à détruire des cellules du pancréas d'une autre part. De plus, s'il y a dérégulation de la production d'insuline, le corps tend à emmagasiner les gras et augmenter la masse adipeuse, entraînant le corps dans le cercle vicieux de la production de gras et de la diminution de l'efficacité insulinaire. Plus le corps emmagasine de graisse, plus il a besoin d'insuline, si le corps n'en produit plus suffisamment, plus les risques de développer un DT2 sont présents.

La résistance à l'insuline est bel et bien présente dans la pathologie du DT2. Une combinaison de la résistance à l'insuline et une hyperinsulinémie compensatoire amène son lot de complications. Plus une personne a une grande résistance à l'insuline et est hyperinsulinémique, plus grande est la synthèse hépatique des triglycérides (TG) et plus importante est la concentration de TG dans le plasma. Le taux de lipoprotéines à haute densité (HDL) (bon cholestérol) est plus bas chez les patients résistants à l'insuline ou hyperinsulinémiques. Les problèmes d'hypertension ainsi que les risques de maladies cardiovasculaires (MCV) sont augmentés avec le haut taux de TG, le bas niveau de HDL et la présence d'hypertension. Le DT2 n'est pas le seul problème qui se développe chez les gens résistants à l'insuline. En 1988, on nomme syndrome X ou maladie métabolique la combinaison des symptômes tels l'hyperinsulinémie

compensatoire, l'intolérance au glucose, l'hypertension artérielle associée avec l'augmentation des TG dans le sang et une diminution de la concentration de HDL. Ces symptômes sont précurseurs de MCV et sont des facteurs de risque vers le DT2. Cependant, certaines personnes avec tous ces symptômes ne développent pas de DT2. La figure qui suit illustre le portrait des causes et des facteurs déterminants ayant un rôle dans le développement du syndrome métabolique.

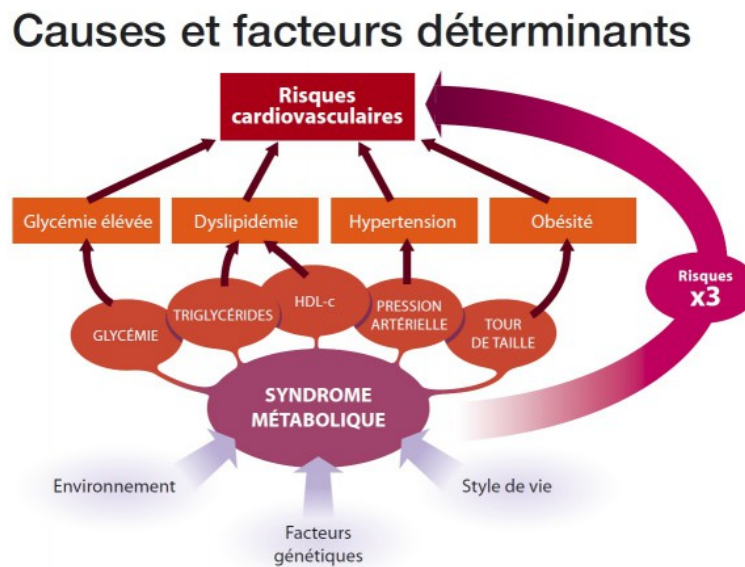


Figure 2 Les causes et les facteurs déterminants dans le développement du syndrome métabolique ¹

¹ <https://www.ponroy.com/conseils-sante/sante-anti-age/cardiovasculaire/le-syndrome-metabolique-1>

Le syndrome métabolique (SM) est présent quand 3 ou plus des 5 critères suivants sont présents : soit un tour de taille plus grand ou égal à 102 cm chez l'homme et à 88 cm chez la femme; un taux de HDL inférieur à 1,04 mmol/l chez l'homme et à 1,29 mmol/l chez la femme; un taux de triglycérides plus grand ou égal à 1,7 mmol/l; une pression artérielle systolique plus grande ou égale à 130 mmHg et diastolique plus grande ou égale à 85 mmHg; et une glycémie à jeun plus grande ou égale à 6,1 mmol/l. Le tableau 1 résume ces critères. Les composantes dyslipidémiques du SM relient la résistance à l'insuline, le DT2 et les MCV. Les lipoprotéines associées avec la résistance à l'insuline incluent une diminution des lipoprotéines à faible densité (LDL) et l'accumulation postprandiale de TG riche en lipoprotéines. Il faut noter que la résistance à l'insuline n'est pas une maladie, c'est un problème physiologique qui augmente les possibilités de développer des pathologies associées avec des symptômes cliniques tels les MCV et le DT2.

Le syndrome métabolique (SM) est présent quand 3 ou plus de ces 5 critères sont rencontrés	
Obésité abdominale (tour de taille) — Homme — Femme	≥ 102 cm ≥ 88 cm
HDL — cholestérol -Homme -Femme	$< 1,04$ mmol/l $< 1,29$ mmol/l
Triglycérides	$\geq 1,7$ mmol/l
Pression artérielle	Systolique ≥ 130 mmHg Ou diastolique ≥ 85 mmHg
Glycémie à jeun	$\geq 6,1$ mmol/l

Tableau 1 Critères présents pour avoir un diagnostic de syndrome métabolique

1.5 Métabolisme lipidique

1.5.1 Foie et métabolisme lipidique

La synthèse des lipides est une partie essentielle du métabolisme cellulaire puisque les lipides sont des composantes essentielles des membranes cellulaires. Tout d'abord, les lipides sont des composés d'acides gras, un élément essentiel de tout organisme vivant (Spector et Yorek, 1985). Les acides gras possèdent une grande variabilité dans leurs structures et ils sont composés de chaînes d'atomes de carbone, d'hydrogène et d'oxygène. Les lipides sont habituellement non polaires donc, non solubles dans l'eau (van Meer, Voelker et Feigenson, 2008). Si ces atomes de carbone sont liés entre eux par des liaisons simples, ils sont saturés alors que par des liaisons doubles, ils sont dits insaturés. Les acides gras proviennent du métabolisme des sucres ou des graisses alimentaires. Les lipides ont plusieurs rôles dont celui de fournir de l'énergie au corps, de maintenir la température du corps, de participer au métabolisme des phospholipides (van Meer, Voelker et Feigenson, 2008). Les lipides entrent aussi dans la composition des membranes cellulaires dont dans les fibres du système nerveux central (myéline) de même qu'ils jouent un rôle dans le transport des vitamines liposolubles (A,D,E,K) (Ikonen, 2001; Jacobs, Martineau, & Vallerand, 1994; Ryan & van der Horst, 2000). Les lipides proviennent de plus d'une source, soit ils sont absorbés par l'alimentation soit ils sont synthétisés par le foie. Dans l'alimentation, les lipides se retrouvent dans les matières grasses animales et végétales. Il est conseillé de restreindre l'apport de certains lipides puisqu'ils peuvent être un facteur prédisposant de maladies cardio-

vasculaires. Tous les lipides sont physiologiquement importants, cependant deux contribuent davantage aux maladies cardiométaboliques, c'est-à-dire les triglycérides (TG) ainsi que le cholestérol (Lumeng et Saltiel, 2011. Hotamisligil, 2006)). Lorsqu'ils proviennent de l'alimentation, les triglycérides (lipide) de même le cholestérol (lipide) sont transportés vers le foie grâce à des chylomicrons. Chaque type de lipides détient un rôle tel que mentionné précédemment. De façon plus précise, le rôle des TG est d'emmagasinier de l'énergie dans les cellules graisseuses (adipocytes) et les cellules musculaires (myocytes) alors que le cholestérol entre dans la constitution des membranes cellulaires, des acides biliaires et des stéroïdes (van Meer, Voelker et Feigenson, 2008). Les lipides ont donc besoin de structures pour faciliter leur transport, notamment dans le sang. Ce rôle est joué par les lipoprotéines. Les lipoprotéines sont classées selon des niveaux de densité soit les lipoprotéines de basse densité (LDL) et les lipoprotéines de haute densité (HDL). Afin de maintenir une santé optimale à ce niveau, il est conseillé de maintenir un taux de LDL faible avec un taux de HDL plus élevé. Dans les cas inverses, c'est-à-dire haut niveau de LDL et bas niveau de HDL, ce sont les principaux facteurs de risques de maladie cardiaque athérosclérotique. Les HDL ainsi que les LDL sont synthétisés au niveau du foie.

1.5.2 Intestin et métabolisme lipidique

Les intestins sont un autre organe important dans l'homéostasie des lipides, notamment responsable de l'emmagasinement et la livraison des lipides dans la circulation générale (Levy et al., 2006; Veilleux et al., 2014; Zoltowska et al., 2003). L'intestin, autrefois considéré passif, est un organe spécialisé et complexe ; un de ces rôles principaux est de réguler le métabolisme des lipides alimentaires. L'intestin est un organe qui se divise en deux sections soit l'intestin grêle et le gros intestin aussi appelé le côlon. L'intestin grêle mesure entre 2 et 2,5 mètres et relie le sphincter pylorique (estomac) à la valvule iléo-cæcale (côlon) (Marcil, 2004). L'intestin grêle se divise en trois sections : le duodénum, le jéjunum et l'iléon. Le duodénum est la portion de l'intestin où les aliments se mélangent avec la bile sécrétée par le foie et les sécrétions pancréatiques. Le jéjunum constitue près de 40% de la superficie totale de l'intestin grêle (Marcil, 2004). Le jéjunum joue un rôle essentiel dans l'absorption des aliments dont l'échange d'eau et d'électrolytes. C'est aussi un des rôles du jéjunum, une fois les aliments ingérés, de distribuer de l'énergie à l'organisme. L'iléon quant à lui relie le jéjunum au gros intestin. Tel que décrit par Marcil (2004), le côlon mesure environ 1,5 mètre partant de la valvule iléo-cæcale jusqu'à l'anus. Le côlon contrôle l'hydratation des selles, en absorbant entre 300 ml et 400 ml d'eau par jour, ainsi que s'occupe de la fermentation bactérienne à l'aide de microorganismes composant la flore intestinale (Marcil, 2004). Étant donné la superficie de l'intestin grêle et plus

spécifiquement du rôle du jéjunum dans l'absorption, ainsi que des raisons de faisabilité avec les tissus prélevés chez les souris et les études antérieures sur l'utilisation du jéjunum dans l'absorption des lipides, l'équipe de recherche a décidé de se concentrer sur l'étude de ce tissu avec l'utilisation de la plante *P. balsamifera*.

La régulation du métabolisme lipidique se divise en une succession d'étapes (Saltiel et Kahn, 2001). Ces étapes comprennent l'hydrolyse des lipides, la formation des micelles, l'absorption et le transport intracellulaire et la formation de lipoprotéines qui garantiront le transport des lipides hydrophobes dans le sang. Tout d'abord, l'hydrolyse des lipides, c'est-à-dire leur digestion, est un fournisseur principal d'énergie au corps humain soit par l'apport en acide gras essentiel (que l'on ne peut produire par l'organisme et qui se trouve par l'absorption de nourriture), et en aidant au transport des vitamines liposolubles. L'hydrolyse transforme les gras alimentaires en acides gras libres et en monoglycérides, le cholestérol ester en cholestérol libre, alors que les phospholipides seront coupés en acides gras et en lysophospholipides. Une fois scindés, ces gras pourront être absorbés par les cellules intestinales.

Triglycéride

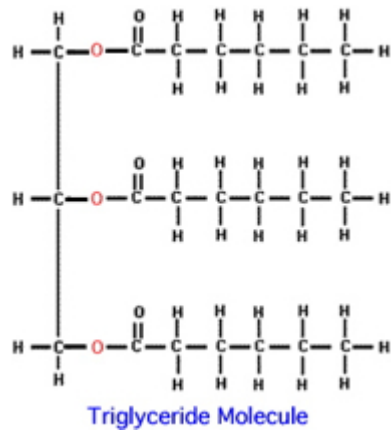


Figure 3 Triglycéride, squelette de glycérol avec 3 molécules d'acides gras.²

Cholestérol

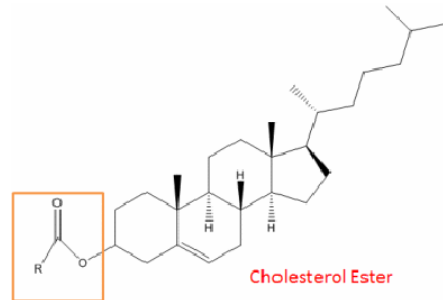
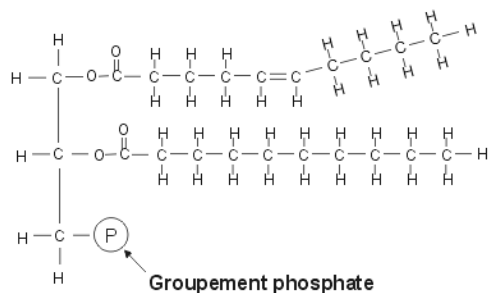


Figure 4 Cholestérol ester, une molécule de cholestérol avec un acide gras estérifié.³

² <http://proteinpower.com/drmike/wp-content/uploads/2008/02/triglyceride.jpg>

³ http://www.learn.ppdictionary.com/cholesterol_ester_molecule.gif

Phospholipide



Phospholipide

Figure 5 Squelette de glycérol lié à deux molécules d'acides gras ainsi qu'un groupement phosphate.⁴

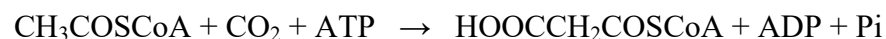
Tous ces composés devront être solubilisés pour favoriser leur absorption par l'intestin. Ces composés de lipides se lieront avec des sels biliaries et ces complexes formés se nommeront micelle. Afin d'absorber les lipides contenus dans les micelles, les micelles doivent se séparer des sels biliaries. Les acides gras séparés des micelles peuvent ensuite passer à travers la membrane microvillositaire de l'entérocyte (Marcil, 2004). Pour faire suite à leur transport par les micelles, tous les produits formés par l'hydrolyse des lipides passeront à travers la membrane de l'intestin. Une des raisons d'un passage des acides gras dans le jéjunum est la présence d'une *protéine membranaire appartenant à la famille des fatty acid transport protein (FATP)* (Tran et al. 2012). Dans le

⁴<http://www2.cegep-ste-foy.qc.ca/profs/gbourbonnais/pascal/fya/chimcell/notesmolecules/imagesmolecules/phospholcorel.gif>

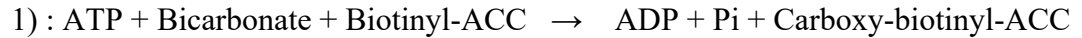
jéjunum, cette protéine, FATP4, est exprimée dans les entérocytes hautement différenciée (Tran et al. 2012). Selon quelques études, la conclusion suivante ressort : les dyslipidémies dont les gens avec le TD2 souffrent seraient exprimées suite à une augmentation de production de chylomicrons dans les intestins. Une augmentation des résidus issus des chylomicrons serait précurseurs d'hyperlipidémie postprandiale et augmenterait les possibilités d'athérosclérose (Twickler et al., 2005, Zilversmit, 1995). Les chylomicrons sont des lipoprotéines formées d'un acide gras et d'un glycérol qui se regroupent et forment des triglycérides. Ces triglycérides sont recouverts d'une membrane de protéines. De plus, le réticulum endoplasmique est une organelle de la cellule : la partie rugueuse est le site de la production des protéines alors que la partie lisse effectue plusieurs fonctions, dont l'homéostasie du calcium intracellulaire et le métabolisme des xénobiotiques. Ce groupement lipides et protéines se nomme les chylomicrons.

Plusieurs enzymes sont impliqués dans la transformation et le transport des lipides.

Cela se forme selon la réaction suivante :



Et se scinde en deux étapes :



L'acétyl-CoA carboxylase (ACC) régularise le métabolisme des acides gras. Cette enzyme est un catalyseur pour la formation de malonyl-CoA par la carboxylation de l'acétyl CoA irréversible. Il existe deux principaux isoformes d'acétyl-CoA carboxylase exprimée chez les mammifères, l'acétyl-CoA carboxylase 1 (ACACA) et l'acétyl-CoA carboxylase 2 (ACACB). ACACA est largement distribué dans les tissus, mais est enrichi dans les tissus importants pour la synthèse des acides gras comme le tissu adipeux, par exemple. ACACB quant à lui est enrichi dans les tissus tels le muscle squelettique et le cœur qui sont essentiels pour l'oxydation des acides gras. Les enzymes acétyl-CoA carboxylase sont activés par le citrate, le glutamate, les acides dicarboxyliques et régulés négativement par CoA d'acyle gras à chaîne longue et courte. En raison de leur rôle dans le métabolisme des acides gras et de l'oxydation, ACACA et ACACB sont des cibles thérapeutiques pour le traitement de l'obésité et des troubles du syndrome métabolique. (Stewart et Tomlinson, 2002 ; Yu et al., 2002 ; Finer et al., 2002 ; Flier et al., 2004). En général, l'ACC est un important contributeur au métabolisme énergétique et il est un excellent modèle dans le contrôle des enzymes ainsi que dans l'action hormonale.

Le malonyl-CoA résultant de la transformation par l'ACC est un substrat essentiel pour le *Fatty Acid Synthase* (FAS) *Figure 6*. Ces réactions se forment dans le foie ainsi que dans les tissus adipeux en plus d'être essentielles dans la formation d'acide gras à longue chaîne. Le FAS catalyse la production des acides gras saturés dont le palmitate, le stéarate ainsi que le myristate en utilisant à la fois l'acétyl-CoA, le malonyl-CoA ainsi que le NADPH. On le retrouve principalement dans trois tissus soit le foie, les tissus adipeux ainsi que les glandes mammaires. Le FAS est la dernière étape de la synthèse des acides gras et jouerait plusieurs rôles soit dans la lipogenèse ainsi que dans l'oxydation des acides gras.

De plus, le malonyl-CoA résultant de la transformation de l'ACC participe à la régulation de la β — oxydation des acides gras en inhibant la Carnitine palmitoyl-CoA transférase-I (CPT1) *Figure 7*. Le CPT-1 est un enzyme clé dans le transport des acides gras à travers la membrane mitochondriale interne. Chez les mammifères une grande partie de la β -oxydation s'effectue dans la mitochondrie.

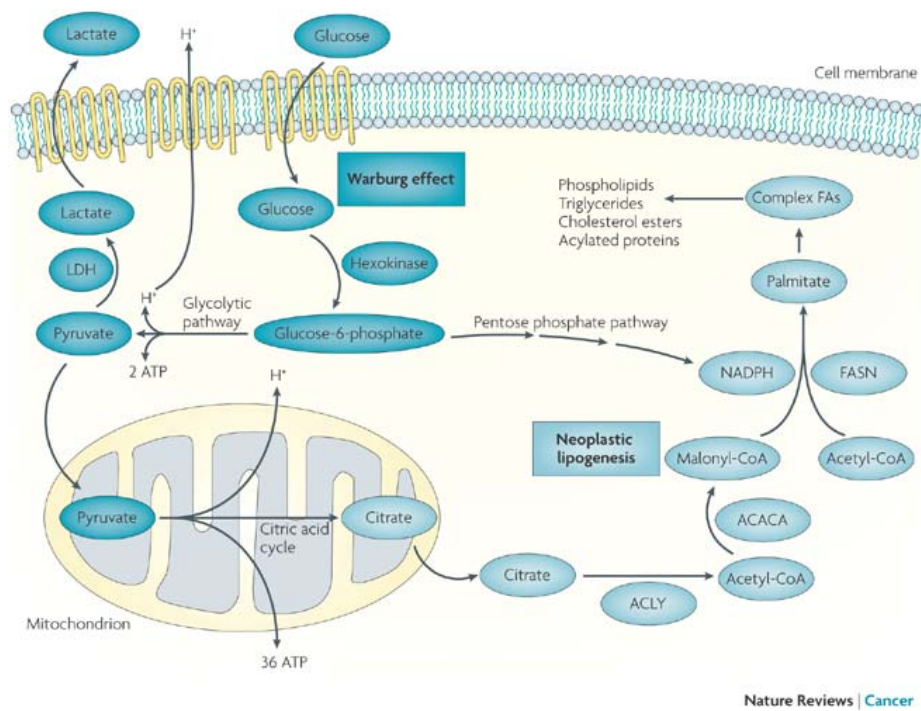


Figure 6 Schéma de la lipogénèse et du métabolisme du glucose. (Menendez, 2007)

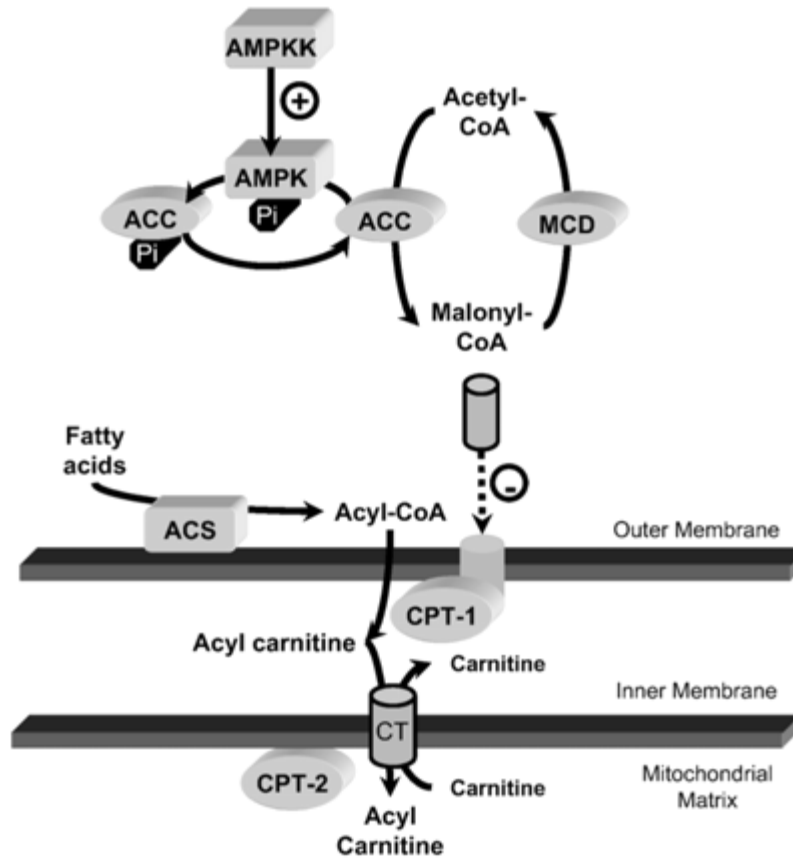


Figure 7 Schéma de la β -oxydation (Folmes, 2007)

2. Objectifs de l'étude

Cette étude s'insère à l'intérieur d'un projet d'équipe qui vise à identifier des traitements efficaces et sécuritaires pour l'obésité et le diabète de type 2, issue de la pharmacopée traditionnelle autochtone crie. Comme mentionnés plus haut, l'obésité et le diabète de type 2 ainsi que les complications qui en découlent font partie du quotidien des populations autochtones canadiennes, incluant les Cris de la Baie-James. Le but de cette étude est de contribuer à l'étude scientifique rigoureuse de 17 plantes de la pharmacopée traditionnelle ayant un potentiel pour le traitement du diabète. Au niveau de l'absorption des gras et des transporteurs hépatiques, plusieurs plantes ont un effet, cet effet se note également sur la réponse sanguine à l'insuline. Cependant, peu de plantes ont été testées sur les intestins, plus spécifiquement sur le jéjunum alors que cette portion de l'intestin est reconnue le transport lipidique. Le jéjunum peut influencer l'absorption des gras et peut-être même en inhiber une partie, il a possiblement une action antiobésité ou de gestion du poids qui est peu connue. Afin de répondre à cet objectif, nous examinerons l'effet de *P. balsamifera* sur le contenu intestinal de plusieurs types de lipides (triglycérides, cholestérol, phospholipides) et les composantes de protéines clés impliquées dans le métabolisme lipidique, utilisant des tissus collectés lors d'une étude précédente sur des souris DIO (Harbilas et al., 2013).



Figure 8 : *Populus balsamifera* L. (Salicaceae)

Tiré de : <http://www.rook.org/earl/bwca/nature/trees/populusbal.html>

3. Rôle de chaque coauteur de l'article

Cet article est présentement soumis à un journal. Il est la continuité d'un premier article publié par Despina Harbilas dans le cadre du projet de recherche. Les communautés Cries ont précédemment accepté les articles découlant du projet de Mme Harbilas, les articles doivent être acceptés tel que dicté dans l'entente de recherche de l'Équipe des IRSC antiobésité et antidiabétique. Les intestins utilisés dans ce projet proviennent des animaux de l'étude de Despina Harbilas. Les travaux expérimentaux et l'analyse de données ont été effectués par Caroline Ouellet. L'article a été rédigé par Caroline Ouellet avec la collaboration étroite de son directeur Pierre Haddad et sous l'œil attentif du codirecteur Émile Levy. Carole Garofalo a participé à l'élaboration des protocoles ainsi que l'enseignement des bonnes pratiques de laboratoire. Les deux directeurs ont participé également à l'élaboration des protocoles, à l'interprétation des données et à la révision de ce travail.

4. Article

Title :

Balsam poplar (*Populus balsamifera*), a traditional Eastern James Bay Cree medicine, exerts a limited modulation of intestinal lipid homeostasis in an animal model of diet-induced obesity.

Authors :

Ouellet, Caroline^(1,2,3,4), Harbilas, Despina^(1,2,3), Garofalo, Carole^(3,4), Levy, Emile^(3,4), Haddad, Pierre S.^(1,2,3,4)

Affiliations :

1. Canadian Institutes of Health Research Team in Aboriginal Antidiabetic Medicines,
Department of Pharmacology, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada
2. Natural Health Products and Metabolic Diseases Laboratory, Department of Pharmacology,
Université de Montréal, Montreal, QC, Canada and Montreal Diabetes Research Center, Centre
de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada
3. Nutrition and Functional Foods Institute, Université Laval, Quebec City, QC, Canada
4. Research Centre, CHU Sainte-Justine and Department of Nutrition, Université de Montréal,
Montréal, Québec, Canada

Abstract :

Introduction : Obesity and type 2 diabetes are at higher rates in aboriginal communities than in the general population. One reason for this condition is the cultural resistance of aboriginals to contemporary health care due to the cultural inadequacy of modern treatments for obesity and type 2 diabetes. In order to address this issue, the Canadian Institutes of Health Research Team in Aboriginal Antidiabetic Medicines (CIHR-TAAM) looked at 17 plants of the traditional pharmacopeia of the Cree Nations of Eastern James Bay in Canada.

Objective : The purpose of this present study is to examine the effect of *P. balsamifera* on the intestinal content of various lipid species and key protein components involved in lipid metabolism.

Material and methods: Mice were exposed to a standard diet (CHOW) for eight weeks, a high fat diet (HFD) or HFD with 125 mg/kg of *P. balsamifera* extract integrated. Aliquots of jejunal homogenates were lipid-extracted.

Results: The results showed that total cholesterol content and jejunal phospholipids were not affected by the absence or the presence of *P. balsamifera* extract. In the case of intestinal triglycerides, there was a tendency of increase with the 16-week feeding of a HFD and this trend seemed to vane with *P. Balsamifera* treatment. The jejunal content in fatty acids was significantly increased by the DIO treatment as compared to Chow controls. *P. balsamifera* treatment significantly reduced intestinal fatty acid content back toward values observed in Chow controls.

Conclusion : This further strengthens the potential of balsam poplar extracts to be useful in the context of the high prevalence of obesity in Indigenous populations.

Keywords: Anti-obesity, antidiabetic, C57BL/6 mice, Balsam poplar, fatty acid absorption, Aboriginal Traditional Medicine.

Résumé :

Introduction : Les taux d'obésité et de diabète de type 2 sont plus élevés dans les populations autochtones que dans la population générale. Une des raisons pour ces taux très élevés de maladie est la résistance culturelle des autochtones pour les soins de santé contemporains souvent dus aux traitements culturellement inadéquats pour ces problématiques. Afin d'adresser cette problématique, l'équipe des sur les médecines autochtones antidiabétiques des Instituts de recherche en santé du Canada (ÉMAAD-IRSC) a étudié 17 plantes de la pharmacopée traditionnelle des Cris de la Nation de la Baie-James.

Objectifs : Le but de cette présente étude est d'examiner les effets de *P. balsamifera* sur les contenus lipidiques de l'intestin ainsi que la composition des protéines clés impliquées dans le métabolisme des lipides.

Matériel et méthodes : Les souris étaient assignées à huit semaines de diètes, soit la diète standard (CHOW), une diète à forte teneur lipidique (HFD) ou une HFD avec ajout de 125 mg/kg de *Populus balsamifera*.

Résultats : Les résultats ont montré que les teneurs totales en cholestérol et en phospholipides ne sont pas affectées par l'absence ou la présence de l'extrait de *P. balsamifera*. Dans le cas des triglycérides intestinaux, il y avait une tendance à l'augmentation de ces derniers lors de l'alimentation avec le HFD et ceci semble diminuer avec le traitement de *P.balsamifera*. La teneur en acides gras a significativement augmenté dans le traitement DIO comparé au groupe contrôle

CHOW. Le traitement avec *P. balsamifera* a significativement réduit le contenu d'acides gras dans le jéjunum vers des valeurs observées pour la diète contrôle.

Conclusion : Ces résultats renforcent davantage le potentiel d'utilisation de l'extrait de peuplier baumier dans le contexte de forte prévalence d'obésité dans les populations autochtones.

Mots-clés : anti -obésité, antidiabétiques, souris C57BL/6, peuplier baumier, absorption des acides gras, médecine traditionnelle autochtone.

1. Introduction

Obesity and type II diabetes are major health problem in contemporary society and Indigenous populations are particularly affected (Department of Economic and Social Affairs of the United Nations, 2009; Harbilas, Vallerand, et al., 2012). For instance, the prevalence of Type II diabetes is 3 to 5 times higher among Canadian First Nations living on reserve than in the general urban population (Harris, Bhattacharyya, Dyck, Hayward, & Toth, 2013). In some villages, overweight among children also reaches up to 55% (Canadian government – Healthy weights for healthy kids).

Many hypotheses have been proposed to explain overweight and obesity in Canadian First Nations: the passage from a nomadic lifestyle to a sedentary lifestyle, the presence of “thrifty genes” that allow the accumulation of fat in order to survive and the non-compliance to drug treatments bringing complications, in addition to allopathic medicine that is not well adapted to First Nation culture. In order to address these issues, notably to look toward the traditional pharmacopeia of the Cree Nations of Eastern James Bay in Canada, the Canadian Institutes of Health Research Team in Aboriginal Antidiabetic Medicines (CIHR-TAAM) was founded in 2003. The team now collaborates with six of the 9 villages and has identified seventeen plants with antidiabetic proprieties.

In order to reduce health inequity between general and aboriginal populations, the CIHR-TAAM studied the antidiabetic and anti-obesity

properties of those seventeen identified plants using a comprehensive platform of *in vitro* bioassays and *in vivo* animal models (Haddad et al., 2012). One of these plants, *Populus balsamifera* (Balsam poplar) was found to completely inhibit the differentiation of 3T3-L1 fibroblasts into mature adipocytes (Harbilas et al., 2009). In subsequent studies, we used the diet-induced obesity (DIO) whereby C57BL/6 mice fed *ad libitum* with a high fat diet (HFD) developed insulin resistance and early diabetes (Harbilas et al., 2013). This was associated with an increase of total body weight, a heightened profile of blood lipids and a rise in hepatic steatosis. When DIO mice were fed *P. balsamifera* extract along with the high fat diet, weight gain decreased as well as hepatic steatosis (Harbilas et al., 2013). Also, glycaemia and insulin levels diminished. Skeletal muscle, liver and adipose tissue were also probed with several antibodies against various components of insulin signalling, glucose and lipid metabolism. In these major insulin target tissues, *P. balsamifera* generally improved insulin-signalling components while favouring components involved in lipid oxidation in line with the improved insulin sensitivity and reduced obesity observed systemically.

The intestine is another important organ in lipid homeostasis, being notably responsible for the packaging and delivery of lipids to the general circulation (Levy et al., 2006; Veilleux et al., 2014; Zoltowska et al., 2003). Therefore, in the present study, we examined the effect of *P. balsamifera* on the intestinal content of various lipid species and key protein components involved in lipid metabolism,

using tissues collected during the previous study with DIO mice (Harbilas et al., 2013).

2. Materials and Methods

2.1 Plant extracts

Specimens of *Populus balsamifera* L (Salicaceae family) were collected in the Cree region of Eeyou Istchee (CEI) located in Northern Quebec, Canada. A Montreal Botanical Garden taxonomist, Dr. Alain Cuerrier, confirmed the identity of the plants. A plant sample was deposited in the Marie-Victorin herbarium of the Montreal Botanical Garden (Mis03-49). *Populus balsamifera* (commonly known as balsam poplar) was prepared as a crude 80% ethnanolic extract, as previously described (Harbilas et al., 2009).

2.2 Animals and Diets

Four weeks old and non-diabetic C57BL/6 were acquired from Charles River Laboratories (Saint-Constant, QC, Canada). Mice were housed in individual cages with lighting schedules of 12 hours (light and darkness cycles). The rooms were temperature and humidity controlled and the animals had unlimited access to food and water. As described in Harbilas (2009), mice were divided into groups of a dozen individuals after having been given time to acclimatize themselves to the animal facilities. A different diet was given to each of 3 groups of animals. For a period of 16 weeks, the control group (CHOW) received a standard diet composed of 18% of protein content and 4.5% crude fat, (Charles River Animal Food and Diet). For a period of 8 weeks, the 2 other groups received a high fat diet (HFD,

Bio-Serv Diet #F3282, 60% energy from fat). Following this period, one of these groups continued the high fat diet for another 8 weeks while the other group received HFD into which *P. balsamifera* extract was incorporated at 125 mg/kg, this being the most active dose seen in previous studies (Harbilas et al., 2013). The Université de Montréal Ethic Committee approved all experimental protocols and protocols followed the guidelines from the Canadian Council for the Care and Protection of Animals.

2.3 Surgical Procedure

Once the experimental protocol ended, an intraperitoneal injection of 50 mg/kg pentobarbital was used to anesthetize mice and then animals were sacrificed by exsanguination. Intestinal samples were collected rapidly thereafter, rinsed with PBS containing a mixture of antiproteases (50 mM sodium fluoride, 1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride, 5 µg/ml and aprotinin, 5 µg/ml leupeptin).

2.4 Lipid analyses.

Aliquots of jejunal homogenates were lipid-extracted with 2:1 (vol/vol) chloroform-methanol (Levy et al., 2001; Levy, Thibault, & Menard, 1992). Small amounts of lipid standards were added to the samples before the separation of individual lipid classes by one-dimensional thin-layer chromatography (TLC)

(silica gel from Eastman Kodak, Rochester, NY) as described previously (Levy et al., 1987; Levy et al., 1992). The nonpolar solvent system was 80:20:3 (vol/vol/vol) hexane-diethylether-glacial acetic acid. The lipid concentrations of the separated fractions were measured enzymatically by commercial kits (Boehringer Mannheim, Montreal) after elution with hexane and evaporation.

2.7 Western Blot analysis

To assess the protein expression of various proteins, the jejunal tissue was homogenized in lysis buffer [50 mM HEPES (pH 7.5), 150 mM sodium chloride, 1.5 mM magnesium chloride, 1 mM EGTA, 1% Triton X-100, 50 mM sodium fluoride, 10% glycerol, 1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride, 5 µg/ml Aprotinin, 5 µg/ml leupeptin, and 1 mM sodium orthovanadate], followed by centrifugation at 13,000 rpm for 10 min and prepared for Western blotting as described previously (Ravid et al., 2008). The following antibodies were employed: anti-FAS, anti-ACC, anti-pACC anti-CPT1 from Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, CA. The Bradford assay [Bio-Rad Laboratories (Canada) Ltd., Mississauga, Ontario, Canada] was used to determine protein concentration. Proteins were denatured in sample buffer containing SDS and β-mercaptoethanol, separated on a 7.5% SDS-PAGE gel, and blotted onto nitrocellulose membranes. Nonspecific binding sites of the membranes were blocked using 5% defatted milk proteins. Reactions took place by the addition of primary antibodies directed against targeted proteins. Reaction was revealed with species-specific horseradish peroxidase-conjugated

secondary antibody and enhanced chemiluminescence reagent (PerkinElmer, Waltham, MA). β -Actin was used as an internal control to confirm equal loading protein on SDS-PAGE. Blots were developed, and proteins were quantified using a Hewlett-Packard scanner equipped with a transparency adaptor and UN-SCAN-IT (Silk Scientific Inc., Orem, UT) software.

2.8 Statistical analysis

A one-way analysis of variance (ANOVA) was used to analyse data using the software Prism 5.0. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

3. RESULTS

Intestinal lipid parameters were measured in jejunal segments obtained from Chow controls, DIO controls (16 weeks on HFD) and DIO animals receiving 125 mg/kg of *P. balsamifera* extract for the last 8 weeks of HFD treatment. As illustrated in Figure 1, intestinal total cholesterol content was not affected by the DIO treatment in the absence or presence of *P. balsamifera* extract. Similar results were obtained for jejunal phospholipids (Figure 2). In the case of intestinal triglycerides, there was a tendency of increase with the 16-week feeding of a HFD and this trend seemed to wane with *P. Balsamifera* treatment (Figure 3). However, data variability precluded any statistical significance in these trends. On the other hand, the jejunal content in fatty acids was significantly increased by the DIO treatment as compared to Chow controls ($p < 0.05$; Figure 4). *P. balsamifera* treatment significantly reduced intestinal fatty acid content back toward values observed in Chow controls ($p < 0.05$ versus DIO, N.S. versus Chow; Figure 4).

To elucidate the mechanisms underlying changes in intestinal lipid handling, we used Western blot analysis to measure the expression of three key lipid metabolizing enzymes, namely fatty acid synthase (FAS), carnitine palmitoyltransferase-1 (CPT-1) and acetyl co-A carboxylase (ACC). As shown in Figure 5, the DIO dietary regimen induced a significant decrease in the content of intestinal FAS ($p < 0.05$ versus Chow) and *P. balsamifera* treatment had a tendency to partially normalize the values (N.S. versus either Chow or DIO control groups).

On the other hand, CPT-1 was reduced in both DIO and *P. balsamifera*-treated mice as compared to Chow control animals ($p < 0.05$; Figure 6). In the case of the phosphorylated (inactivated) form of ACC (pACC), it was again significantly diminished by the DIO regimen ($p < 0.05$ versus CHOW; Figure 7). However, *P. balsamifera* treatment completely returned levels of pACC back to levels found in Chow control mice (N.S. versus Chow, Figure 7).

4. DISCUSSION AND CONCLUSION

Our team, the CIHR-TAAM, has been working since 2003 with the Cree First Nations of Eastern James Bay in Canada to rigorously study potential antidiabetic and anti-obesity plants from their traditional pharmacopeia. While screening for glitazone-like activity in differentiating 3T3-L1 adipocytes, we discovered that the ethanol extract of balsam poplar, *P. balsamifera*, completely abrogated adipogenesis, thereby suggesting a possible anti-obesity effect (Harbilas et al., 2009; Martineau et al., 2010). We have thus more recently carried out an *in vivo* study using the DIO mouse model to examine the effects of balsam poplar on body weight and metabolic parameters. We reported that blood lipid parameters of DIO mice were modulated in the following manner: LDL levels were more than tripled, HDL increased by about 50% and total cholesterol doubled as compared to Chow controls, whereas circulating triglycerides remained unchanged (Harbilas et al., 2013). Although it reduced body weight and improved glucose homeostasis as well as insulin sensitivity, *P. balsamifera* treatment did not have any significant effect on blood lipid parameters. However, it reduced hepatic steatosis and corresponding liver triglyceride content as compared to DIO control animals (Harbilas et al., 2013). The intestine is another important organ implicated in body lipid homeostasis (Abumrad & Davidson, 2012). Since we had also collected intestinal samples at animal sacrifice in our previous work (Harbilas et al., 2013), the aim of the current study was to evaluate the effects of the DIO protocol and of

P. balsamifera treatment on jejunal lipid content and on key proteins implicated in intestinal lipid homeostasis.

The results presented herein demonstrate that the DIO regimen of feeding a HFD for 16 weeks had little effect on jejunal total cholesterol and phospholipids while it tended to elevate intestinal triglycerides, albeit not in a statistically significant manner. In contrast, the feeding of the HFD increased jejunal fatty acid content significantly. This effect was reversed by *P. balsamifera* treatment while other lipid parameters were not significantly affected, although there was a trend for the plant to reverse the DIO-induced reduction of FAS expression.

Together with our previously reported results on systemic lipid parameters in DIO mice (Harbilas et al., 2013), the present study suggests that despite a large dietary lipid load, little cholesterol, phospholipids and triglycerides seem to accumulate in intestinal cells above normal levels. In contrast, the increase in jejunal fatty acids may stem from an overload of the lipid producing machinery of enterocytes. Indeed, our results showed that the expression of FAS was diminished in DIO animals. This would limit fatty acid synthesis in accordance with the large dietary supply of the latter. Similarly, the expression of CPT-1, a key enzyme of lipid beta-oxidation, was also reduced. This would limit the oxidation of fatty acids and contribute further to their observed cellular accumulation. On the other hand, ACC phosphorylation (pACC) was decreased in DIO animals and this indicates an increase in ACC activity. Normally, this should supply more malonyl-

CoA for fatty acid synthesis, but FAS was found to be diminished. Malonyl-CoA also inhibits CPT-1, which is consistent with our current observations. One possibility to explain the reduced pACC is that jejunal AMP-dependent kinase activity, which normally phosphorylates and inhibits ACC, may be diminished in DIO animals. However, the phosphorylated and active form of AMPK in skeletal muscle was not significantly different between DIO mice and Chow controls in our previous work (Harbilas et al., 2013). Further studies will be necessary to clarify this point.

Without affecting circulating lipid parameters in DIO mice, we previously reported that *P. balsamifera* treatment reduced body weight, improved glycemia and insulinemia while favouring insulin signalling and fat oxidative components in liver and adipose tissue. In jejunal segments in the current study, *P. balsamifera* treatment had two major effects. It reduced the cellular fatty acid content and increased ACC phosphorylation. Both of these components could be related to an increase in AMPK activity leading to lipid “wastage”, as previously suggested (Harbilas et al., 2013). Indeed, we have also previously reported that balsam poplar more than doubled AMPK activation in cultured hepatocytes (Nachar et al., 2013). However, since the reduced expression of CPT-1 was not reversed by *P. balsamifera* treatment, it is hard to envisage that beta oxidation of fatty acids may have been improved. Other oxidative pathways, such as omega-oxidation of fatty acids, could be increased in the intestine, as was seen with dietary lipid

interventions in non-obese C57BL/6J mice (van Schothorst et al., BMC genomics 2009).

In summary, the effects of *P. balsamifera* treatment on jejunal segments of DIO mice were limited to reducing fatty acid content and ACC activation (through increased phosphorylation). Nonetheless, such actions should be beneficial in the face of high fat diets and obesity. This further strengthens the potential of balsam poplar extracts to be useful in the context of the high prevalence of obesity in Indigenous populations, such as the Cree of Eeyou Istchee. *P. balsamifera* traditional preparations should thus be studied further, notably in clinical settings, in such populations.

5. Acknowledgements

These studies were funded by a Team Grant from the Canadian Institutes of Health Research (CTP-79855) to PSH. Jonathan Ferrier (laboratory of John T. Arnason, University of Ottawa) is gratefully acknowledged for preparing the crude extracts of *P. balsamifera*. Very special thanks are due to Smally Petawabano, Laurie Petawabano, Charlie Coon, Sophie Coon, Mabel Gunner, Abel Mark, Kathleen Mark, Elizabeth Coon Come, Harriett Matoush, Sandy Matoush, Rene Coon, and Emma Coon Come from the Cree Nation of Mistissini, and Abraham Mamianskum, Agnes Kawapit, Andrew Natachequan, Anne Sandy, Eliza George Mamianskum, Eliza Kawapit, James Kawapit, Jeanny Masty, John Petagumskum Sr., Lucy Rupert, Maggie Natachequan, and Mathew Natachequan from Whapmagoostui First nation, as well as to 41 other Cree Elders of both nations who kindly agreed to be interviewed. They made this article possible by allowing us to use, for the purposes of this research, their knowledge relating to medicinal plants transmitted to them by their Elders. Their trust has also enabled a useful exchange between Indigenous knowledge and Western science.

6. Disclosure

The authors declare no conflict of interest.

8. Figure Legends

Figure 1. Jejunal total cholesterol is not modified by high fat diet or *P. balsamifera* treatment. Jejunal total cholesterol was measured as described in Materials and Methods and expressed as mg per mg of jejunal protein. N.S. Not significantly different from Chow controls by one-way AVOVA. N= 8 per group.

Figure 2. Lack of effect of high fat diet or *P. balsamifera* treatment on jejunal phospholipid content. Jejunal phospholipid content was determined as described in Materials and Methods and is expressed as mg per mg of jejunal protein. N.S. Not significantly different from Chow controls by one-way ANOVA. N= 8 per group.

Figure 3. Jejunal triglycerides are not significantly affected by high fat diet or *P. balsamifera* treatment. Jejunal triglycerides were measured as described in Materials and Methods and expressed as mg per mg of jejunal protein. N.S. Not significantly different from Chow controls or from DIO group by one-way AVOVA. N= 8 per group.

Figure 4. High fat diet increases jejunal fatty acid content and this effect is reversed by *P. balsamifera* treatment. Jejunal fatty acid content was measured as described in Materials and Methods and is expressed as μg per mg of jejunal protein. Significantly different from Chow controls (a; $p < 0.05$) or from DIO group (b; $p < 0.05$) by one-way ANOVA. N= 8 per group.

Figure 5. Jejunal fatty acid synthase is reduced by high fat diet treatment but not when the latter is combined with *P. balsamifera* treatment. Jejunal FAS was assayed by Western blot analysis as described in Materials and Methods and is expressed as a percentage of densitometric values obtained for Chow control animals. Significantly different from Chow controls (a; $p < 0.05$) by one-way ANOVA. N= 8 per group.

Figure 6. Jejunal CPT-1 is not significantly affected by high fat diet or *P. balsamifera* treatment. Jejunal CPT-1 were measured by Western blot analysis as described in Materials and Methods and is expressed as a percentage of densitometric values obtained for Chow control animals. N.S. Not significantly different from Chow controls or from DIO group by one-way ANOVA. N= 8 per group.

Figure 7. High fat diet decreases jejunal phosphorylated ACC and this effect is reversed by *P. balsamifera* treatment. Jejunal phosphorylated ACC was measured by Western blot analysis as described in Materials and Methods and is expressed as a percentage of densitometric values obtained for Chow control animals. Significantly different from Chow controls (a; $p < 0.05$) or from DIO group (b; $p < 0.05$) by one-way ANOVA. N= 8 per group.

9. Figures

Figure 1

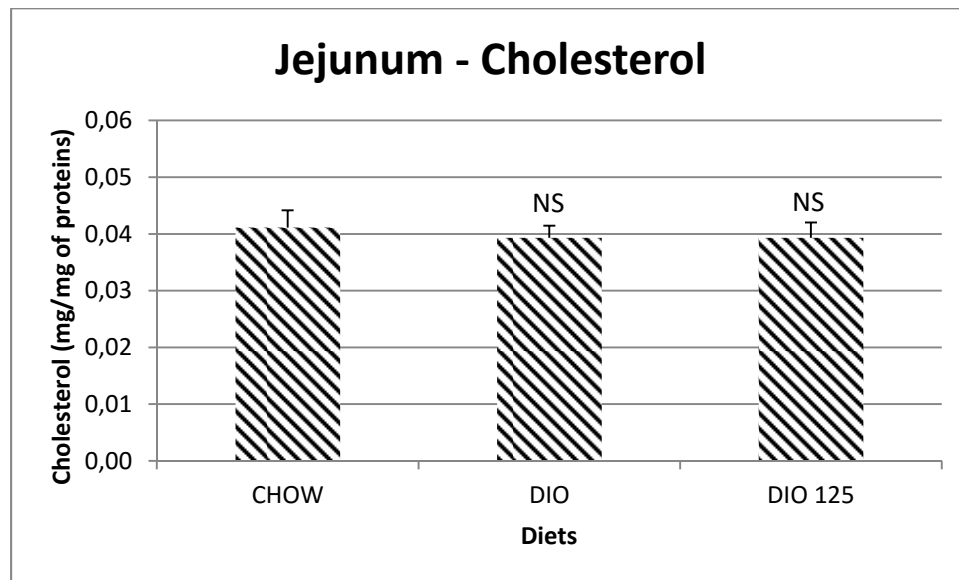


Figure 2

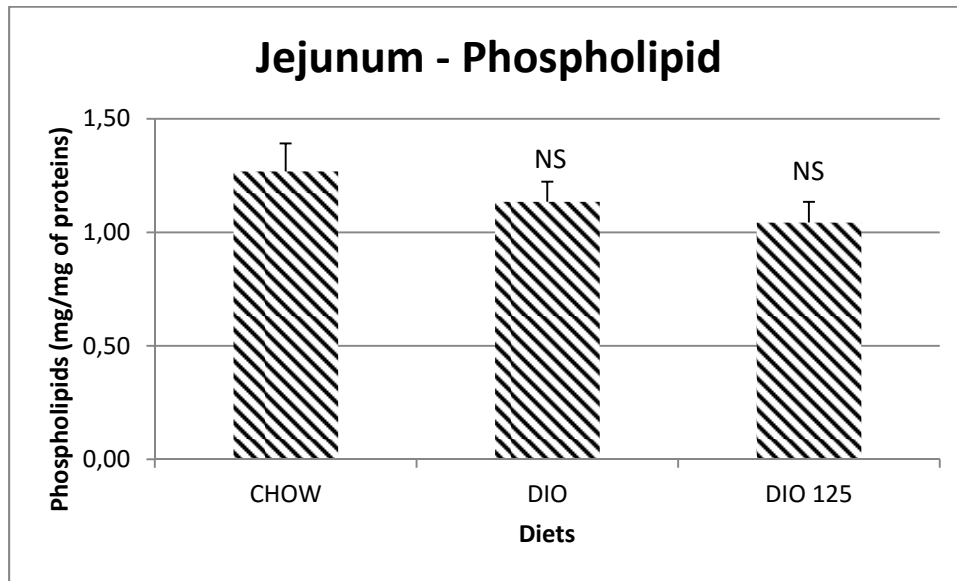


Figure 3

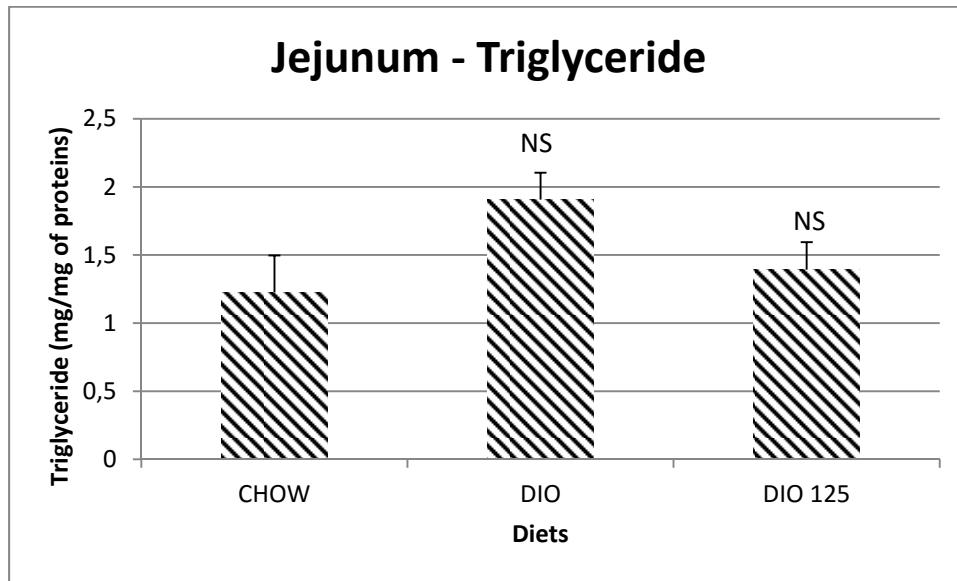


Figure 4

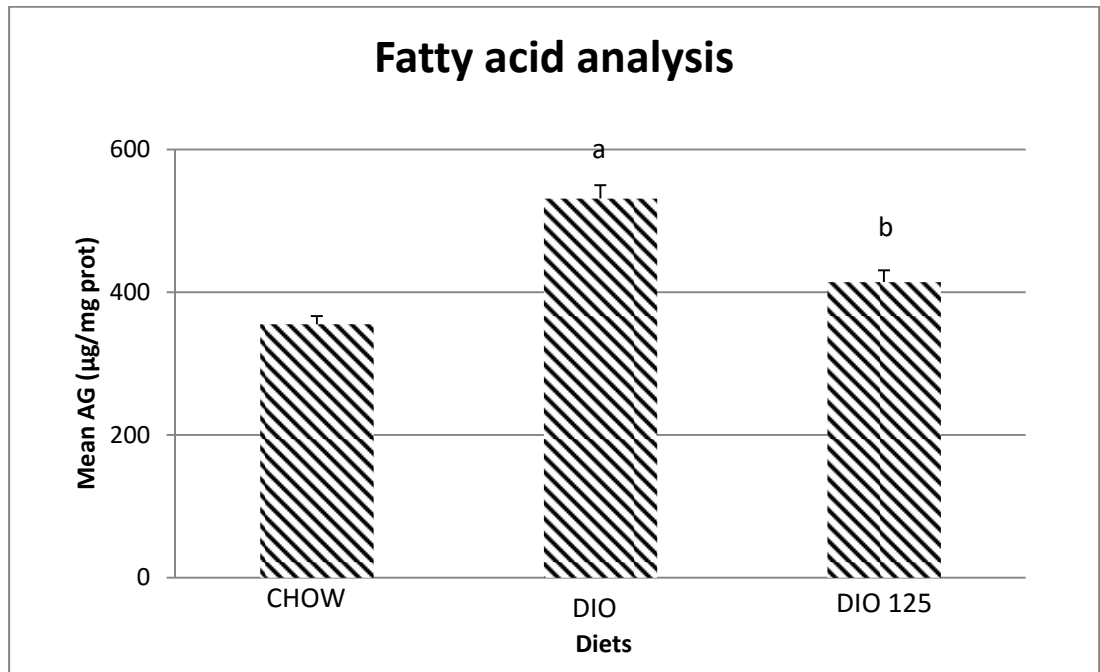


Figure 5

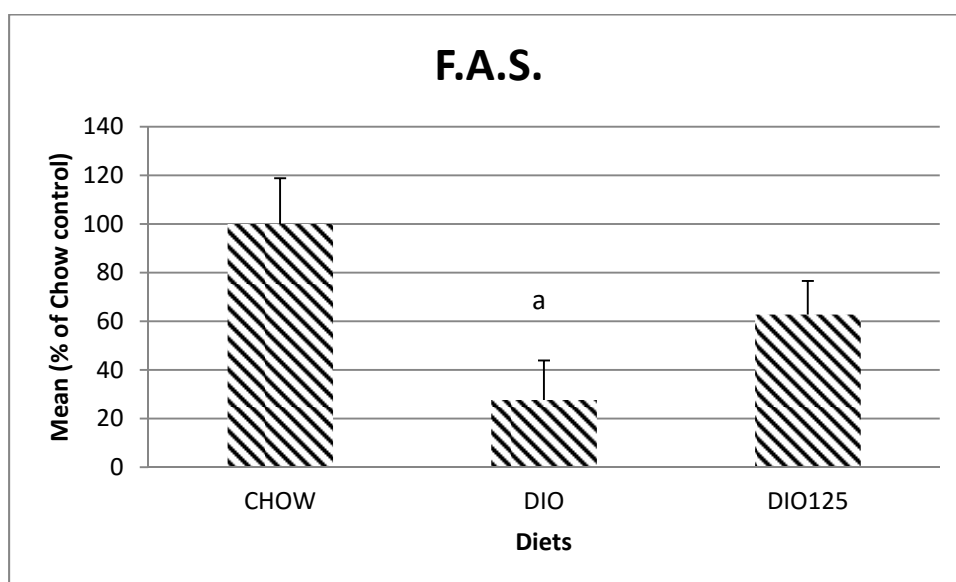
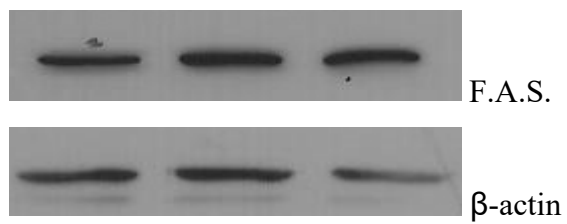


Figure 6

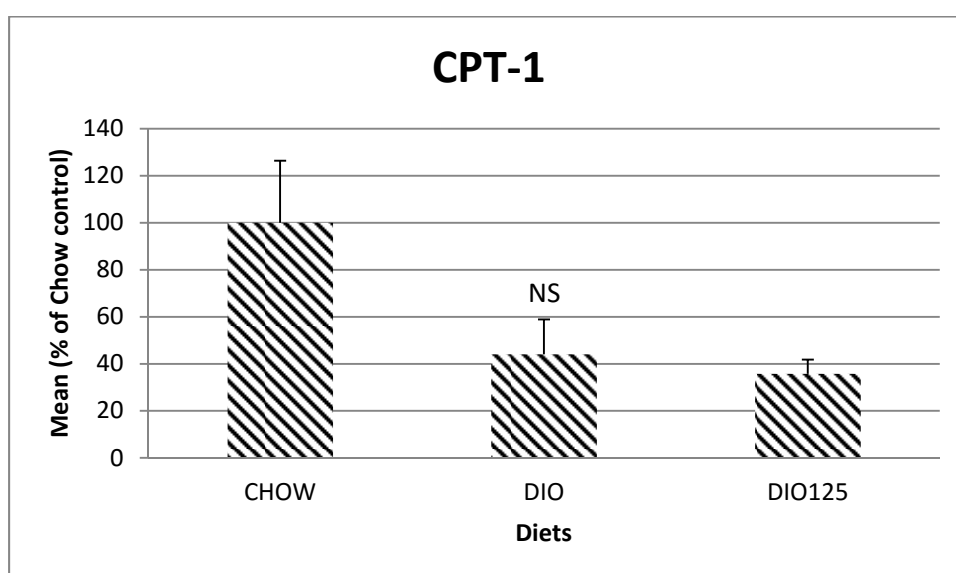
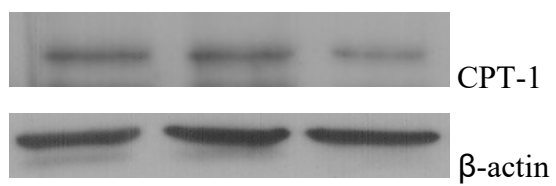
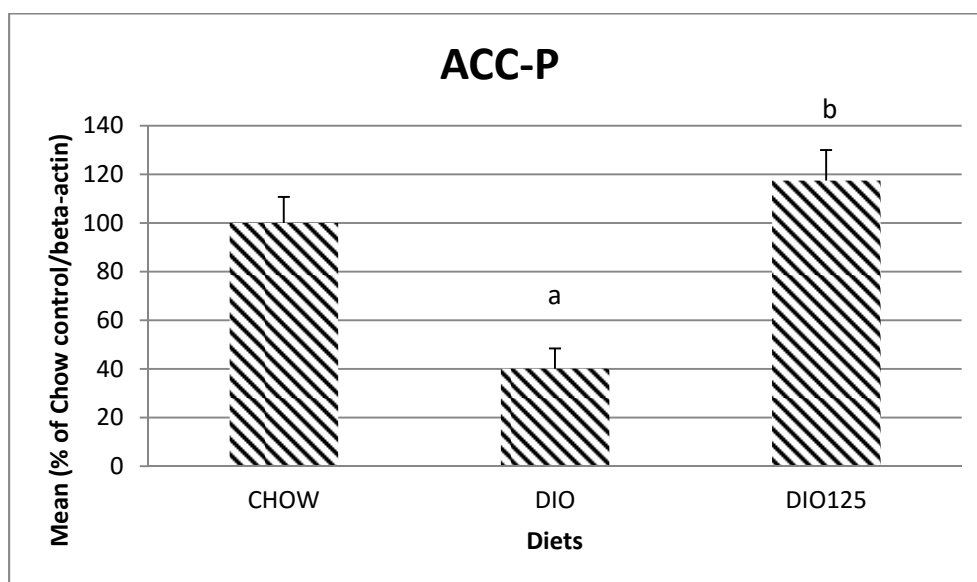
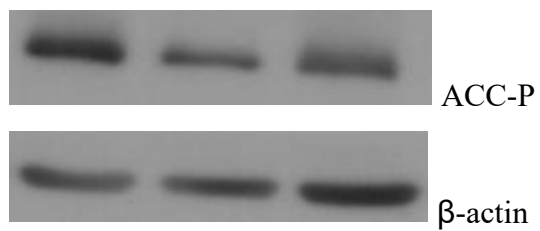


Figure 7



7. Références

1. Department of Economic and Social Affairs of the United Nations. 2009. State of the World's Indigenous peoples. . *New York: United Nations Publications.*
2. Haddad, P. S., Musallam, L., Martineau, L. C., Harris, C., Lavoie, L., Arnason, J. T., et al. (2012). Comprehensive evidence-based assessment and prioritization of potential antidiabetic medicinal plants: a case study from canadian eastern james bay cree traditional medicine. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 893426. doi: 10.1155/2012/893426
2. Harbilas D, Vallerand D, Brault A, Saleem A, Arnason JT, et al. 2012. Larix laricina, an Antidiabetic Alternative Treatment from the Cree of Northern Quebec Pharmacopoeia, Decreases Glycemia and Improves Insulin Sensitivity In Vivo. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM* 2012:296432
3. Harris SB, Bhattacharyya O, Dyck R, Hayward MN, Toth EL. 2013. Type 2 diabetes in Aboriginal peoples. *Canadian journal of diabetes* 37 Suppl 1:S191-6
4. Harbilas D, Brault A, Vallerand D, Martineau LC, Saleem A, et al. 2012. Populus balsamifera L. (Salicaceae) mitigates the development of obesity and improves insulin sensitivity in a diet-induced obese mouse model. *Journal of ethnopharmacology* 141:1012-20

5. Harbilas D, Martineau LC, Harris CS, Adeyiwola-Spoor DC, Saleem A, et al. 2009. Evaluation of the antidiabetic potential of selected medicinal plant extracts from the Canadian boreal forest used to treat symptoms of diabetes: part II. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 87:479-92
6. Harbilas D, Vallerand D, Brault A, Saleem A, Arnason JT, et al. 2013. *Populus balsamifera* Extract and Its Active Component Salicortin Reduce Obesity and Attenuate Insulin Resistance in a Diet-Induced Obese Mouse Model. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM* 2013:172537
7. Veilleux A, Grenier E, Marceau P, Carpentier AC, Richard D, Levy E. 2014. Intestinal lipid handling: evidence and implication of insulin signaling abnormalities in human obese subjects. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 34:644-53
8. Zoltowska M, Ziv E, Delvin E, Sinnett D, Kalman R, et al. 2003. Cellular aspects of intestinal lipoprotein assembly in *Psammomys obesus*: a model of insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes* 52:2539-45
9. Levy E, Spahis S, Ziv E, Marette A, Elchebly M, et al. 2006. Overproduction of intestinal lipoprotein containing apolipoprotein B-48 in *Psammomys obesus*: impact of dietary n-3 fatty acids. *Diabetologia* 49:1937-45
10. Levy E, Thibault L, Menard D. 1992. Intestinal lipids and lipoproteins in the human fetus: modulation by epidermal growth factor. *Journal of lipid research* 33:1607-17

11. Levy E, Menard D, Delvin E, Stan S, Mitchell G, et al. 2001. The polymorphism at codon 54 of the FABP2 gene increases fat absorption in human intestinal explants. *The Journal of biological chemistry* 276:39679-84
12. Levy E, Marcel Y, Deckelbaum RJ, Milne R, Lepage G, et al. 1987. Intestinal apoB synthesis, lipids, and lipoproteins in chylomicron retention disease. *Journal of lipid research* 28:1263-74
13. Ravid Z, Bendayan M, Delvin E, Sane AT, Elchebly M, et al. 2008. Modulation of intestinal cholesterol absorption by high glucose levels: impact on cholesterol transporters, regulatory enzymes, and transcription factors. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 295:G873-85
14. Martineau LC, Adeyiwola-Spoor DC, Vallerand D, Afshar A, Arnason JT, Haddad PS. 2010. Enhancement of muscle cell glucose uptake by medicinal plant species of Canada's native populations is mediated by a common, metformin-like mechanism. *Journal of ethnopharmacology* 127:396-406
15. Abumrad NA, Davidson NO. 2012. Role of the gut in lipid homeostasis. *Physiological reviews* 92:1061-85
16. Nachar A, Vallerand D, Musallam L, Lavoie L, Badawi A, et al. 2013. The action of antidiabetic plants of the canadian james bay cree traditional pharmacopeia on key enzymes of hepatic glucose homeostasis. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM* 2013:189819

Canadian government – Healthy weights for healthy kids, retrieved September 15,
2014 from :
[http://www.parl.gc.ca/HousePublications/Publication.aspx?DocId=2795145&File
=105](http://www.parl.gc.ca/HousePublications/Publication.aspx?DocId=2795145&File=105)

5. Discussion

Depuis 2003, l'ÉMAAD-IRSC travaille avec les Autochtones Cris de la Baie-James du Canada. L'équipe étudie rigoureusement le potentiel antidiabétique et antiobésité de plusieurs plantes de la pharmacopée traditionnelle. Des collègues de l'équipe ont criblé certaines activités produites par l'action des plantes chez l'animal. Lors du criblage de l'activité des glitazones dans la différenciation des adipocytes 3T3-L1, des membres de l'équipe ont découvert que l'extrait d'éthanol du peuplier baumier, *P. balsamifera*, avait complètement annulé l'adipogenèse, suggérant ainsi un effet possible d'antiobésité (Harbilas et al., 2009; Martineau et al., 2010). Plus récemment, des études *in vivo* ont été effectuées en utilisant le modèle de souris DIO afin d'examiner les effets du peuplier baumier sur le poids corporel et sur les paramètres métaboliques. L'équipe a signalé que les paramètres lipidiques du sang de souris DIO ont été modulés de la manière suivante : les niveaux de LDL étaient plus que triplés, celui du HDL a connu une augmentation d'environ 50 %, celui du cholestérol total a doublé par rapport au modèle contrôle CHOW alors que les triglycérides circulant sont restés inchangés (Harbilas et al., 2013). Bien qu'il réduise le poids corporel et conduise à l'amélioration de l'homéostasie du glucose ainsi que de la sensibilité à l'insuline, le traitement de *P. balsamifera* n'a pas eu d'effet significatif sur les paramètres lipidiques sanguins. Cependant, il réduit la stéatose hépatique et la teneur correspondante en triglycérides du foie par rapport aux animaux témoins DIO (Harbilas et al., 2013).

Tableau 2 : Études antérieures avec l'utilisation du *P. balsamifera* et une nutrition high fat diet (HFD) en comparaison avec le modèle contrôle CHOW (Harbilas et al., 2009, Martineau et al., 2010, Harbilas et al., 2013)

Souris C57BL/6	HFD/DIO (Obésité induite par HFD)	HFD/DIO + <i>P. balsamifera</i>
LDL	↑	---
HDL	↑	---
Cholestérol total	↑	---
Triglycérides circulant	---	---
Poids	↑	↓
Stéatose hépatique	↑	↓

--- : aucun changement

L'intestin est un autre organe important impliqué dans l'homéostasie lipidique du corps (Abumrad & Davidson, 2012). Comme nous avons également recueilli des échantillons intestinaux au sacrifice des animaux dans notre travail précédent (Harbilas et al., 2013), l'objectif de l'étude était d'évaluer les effets du protocole de DIO et du traitement avec le *P. balsamifera* sur la teneur en lipides du jéjunum et des protéines clés impliquées dans l'homéostasie intestinale des lipides.

Les résultats présentés dans l'article précédent démontrent que le schéma d'alimentation avec une diète DIO, à forte teneur en gras, pendant 16 semaines a eu peu d'effet sur le cholestérol et les phospholipides jéjunaux totaux alors qu'elle

a tendance à élever les triglycérides intestinaux, bien que pas de manière statistiquement significative.

En revanche, l'alimentation avec le HFD a fait augmenter de manière significative la teneur en acides gras jéjunale. Cet effet a été renversé par un traitement de *P. balsamifera* tandis que les autres paramètres lipidiques n'ont pas été affectés de manière significative. Il y avait aussi une tendance pour la plante d'inverser la réduction de l'expression de la FAS observée chez la souris obèse DIO.

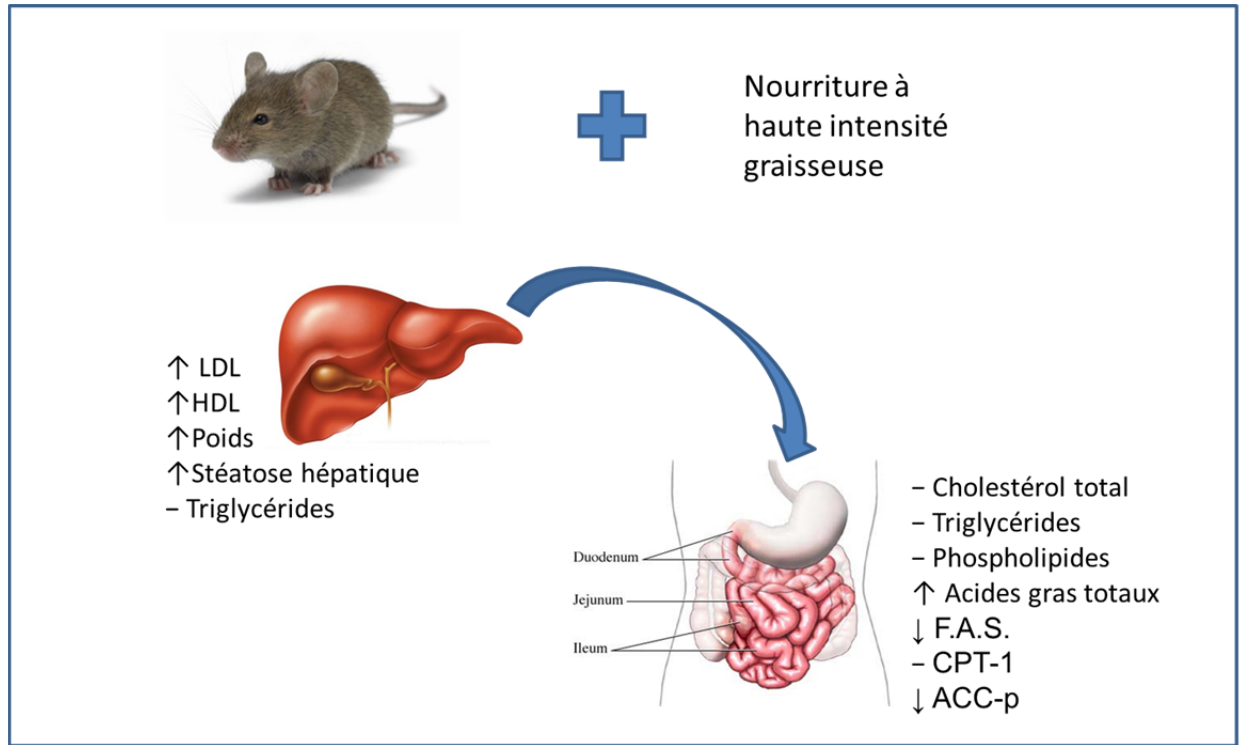
Tableau 3 : Résultats de l'étude ci-contre avec l'utilisation du *P. balsamifera* et une nutrition high fat diet (HFD) en comparaison avec le modèle contrôle CHOW sur le jéjunum. (Ouellet et al., 2016)

Souris C57BL/6	HFD/DIO (Obésité induite par HDF)	HFD/DIO + <i>P. balsamifera</i>
Cholestérol total	---	---
Triglycérides	---	---
Phopholipides	---	---
Acides gras totaux	↑	↓
F.A.S.	↓	---
CPT-1	---	---
ACC-P	↓	↑

--- : aucun changement

Ajoutée aux résultats sur les paramètres lipidiques systémiques chez la souris DIO précédemment reportée (Harbilas et al., 2013), la présente étude suggère que, malgré une charge importante de lipides alimentaires, peu de cholestérol, de phospholipides et de triglycérides semblent s'accumuler outre mesure dans les cellules intestinales. Par contre, l'augmentation des acides gras du jéjunum peut provenir d'une surcharge de la machine de production de lipide des entérocytes. En effet, nos résultats ont montré que l'expression de la FAS a été diminuée chez les animaux DIO. Cela limiterait la synthèse des acides gras en lien avec le grand apport alimentaire de ces derniers. De même, l'expression de la CPT-1, une enzyme clé de la bêta-oxydation lipidique, a également été réduite. Cela devrait limiter l'oxydation des acides gras et contribuer à leur accumulation cellulaire observée. D'autre part, la phosphorylation d'ACC (pACC) a diminué chez les animaux DIO et cela indique une augmentation de l'activité de l'ACC. Normalement, cela devrait fournir plus de malonyl-CoA pour la synthèse des acides gras, mais, en parallèle, la FAS a été trouvée diminuée. Le malonyl-CoA inhibe également la CPT-1, ce qui est cohérent avec nos observations actuelles. Une possibilité pour expliquer la réduction de pACC est que l'activité jéjunale de l'AMP kinase dépendante, qui phosphoryle et inhibe normalement ACC, peut être diminuée chez les animaux DIO. Cependant, la forme phosphorylée et active de l'AMPK dans le muscle squelettique n'était pas significativement différente entre les souris DIO et contrôles CHOW dans notre travail précédent (Harbilas et al., 2013). D'autres études seront nécessaires pour clarifier ce point.

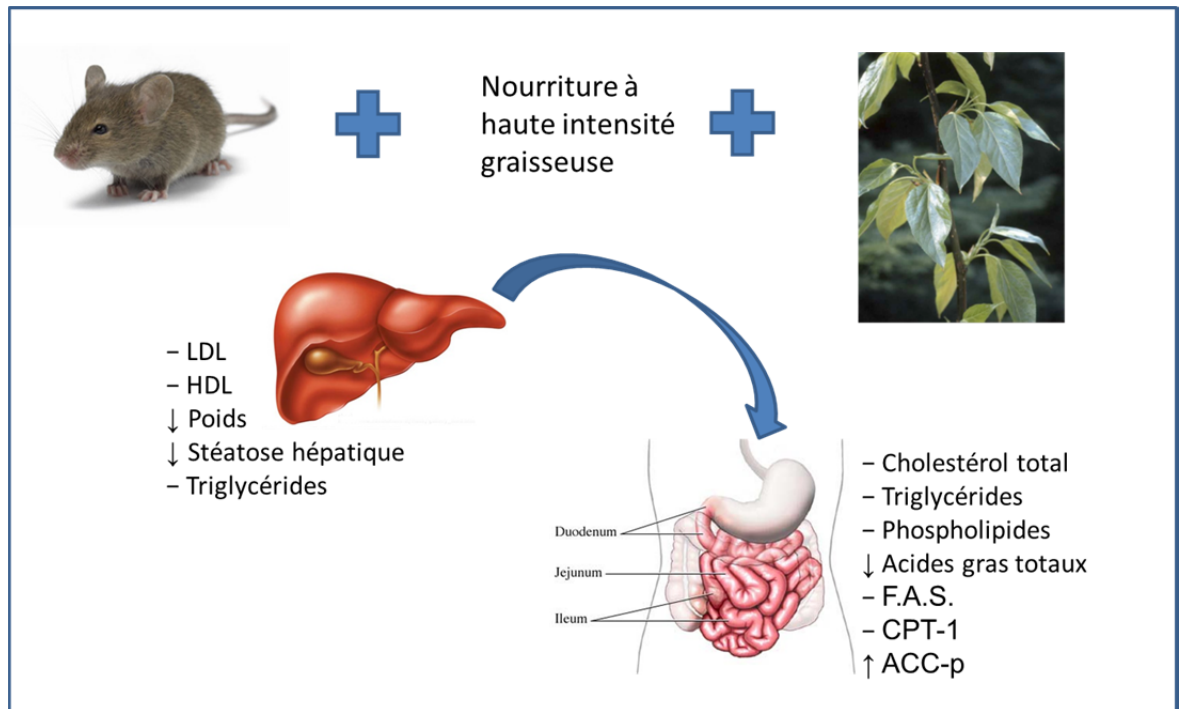
Figure 9 : Voici un résumé schématisé intégrant les résultats, les conclusions ainsi que les spéculations sur le rôle du jéjunum dans la problématique de l'obésité induite par HFD sans l'effet bénéfique de *P. balsamifera*.



- : aucun changement

- http://www.sccollege.edu/SiteCollectionImages/Private/816_liver.jpg
- http://drugline.org/img/term/small-intestine-13771_1.jpg
- <https://peppysdevelopments.files.wordpress.com/2010/11/housemouse1.jpg>
- <http://www.rook.org/earl/bwca/nature/trees/populusbal.html>

Figure 10 : Voici un résumé schématisé intégrant les résultats, les conclusions ainsi que les spéculations sur le rôle du jéjunum dans la problématique de l'obésité induite par HFD ainsi que l'effet bénéfique de *P. balsamifera*.



- : aucun changement

- http://www.sccollege.edu/SiteCollectionImages/Private/816_liver.jpg
- http://drugline.org/img/term/small-intestine-13771_1.jpg
- <https://peppysdevelopments.files.wordpress.com/2010/11/housemouse1.jpg>
- <http://www.rook.org/earl/bwca/nature/trees/populusbal.html>

Sans affecter les paramètres lipidiques circulant chez les souris DIO, l'équipe de recherche a précédemment signalé que le traitement de *P. balsamifera* réduisait le poids corporel, améliorait la glycémie et l'insulinémie tout en

favorisant la signalisation de l'insuline et l'oxydation des graisses dans les tissus hépatique et adipeux. Chez les segments du jéjunum dans l'étude actuelle, le traitement de *P. balsamifera* a eu deux effets majeurs. Il a réduit la teneur en acides gras cellulaires et augmenté la phosphorylation de l'ACC. Ces deux composantes pourraient être liées à une augmentation de l'activité de l'AMPK menant à un « gaspillage » lipidique, comme suggéré précédemment (Harbilas et al., 2013). En effet, une autre section de l'équipe a précédemment rapporté que le peuplier baumier avait plus que doublé l'activation de l'AMPK chez des hépatocytes cultivés (Nachar et al., 2013). Cependant, puisque l'expression réduite de CPT-1 des souris obèses n'a pas été renversée par un traitement de *P. balsamifera*, il est difficile d'envisager que la bêta-oxydation des acides gras puisse avoir été améliorée. D'autres voies d'oxydation, telles que l'oméga-oxydation des acides gras, peuvent être augmentées dans l'intestin, comme d'autres l'ont vu avec les interventions de diètes lipidiques chez les non-obèses C57BL / 6J (van Schothorst et al., 2009).

Conclusion

En résumé, les effets du traitement de *P. balsamifera*, sur des segments de jéjunum de souris DIO, ont été limités à la réduction de la teneur en acides gras et à l'inactivation de l'ACC (par l'augmentation de la phosphorylation). Néanmoins, ces actions devraient être bénéfiques face aux régimes riches en gras et à l'obésité. Cela renforce davantage le potentiel de l'extrait de peuplier baumier dans le contexte d'une forte prévalence de l'obésité chez les populations autochtones, comme les Cris d'Eeyou Istchee. Les préparations traditionnelles de *P. balsamifera* devraient donc être étudiées davantage, notamment dans les milieux cliniques, chez ces populations.

6. Bibliographie

- Abumrad, N. A., & Davidson, N. O. (2012). Role of the gut in lipid homeostasis. *Physiol Rev*, 92(3), 1061-1085. doi: 10.1152/physrev.00019.2011
- Ahima, R. S. (2009). Connecting obesity, aging and diabetes. *Nat Med*, 15(9), 996-997. doi: 10.1038/nm0909-996
- Allende-Vigo, M. Z. (2015). Diabetes mellitus prevention. *Am J Ther*, 22(1), 68-72. doi: 10.1097/MJT.0b013e3182211bae
- Almeida, M. A., Nadal, J. M., Grassioli, S., Paludo, K. S., Zawadzki, S. F., Cruz, L., . . . Farago, P. V. (2014). Enhanced gastric tolerability and improved anti-obesity effect of capsaicinoids-loaded PCL microparticles. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 40, 345-356. doi: 10.1016/j.msec.2014.03.049
- Augé, N., & Légaré, G. (2008). Preventive practices and changes for improving health. *Canadian Community Health Survey Cycle 2.1 Iiyiyiu Aschii 2003*.
- Berman, B. M., Swyers, J. P., & Kaczmarczyk, J. (1999). Complementary and alternative medicine: herbal therapies for diabetes. *J Assoc Acad Minor Phys*, 10(1), 10-14.
- Brassard, P., Robinson, E., & Lavallee, C. (1993). Prevalence of diabetes mellitus among the James Bay Cree of northern Quebec. *CMAJ*, 149(3), 303-307.

- Calle, E. E., & Kaaks, R. (2004). Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*, 4(8), 579-591. doi: 10.1038/nrc1408
- Daniel, M., Rowley, K. G., McDermott, R., Mylvaganam, A., & O'Dea, K. (1999). Diabetes incidence in an Australian aboriginal population. An 8-year follow-up study. *Diabetes Care*, 22(12), 1993-1998.
- Day, C. (2005). Are herbal remedies of use in diabetes? *Diabet Med*, 22 Suppl 1, 10-12. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.1531e.x
- Department of Economic and Social Affairs of the United Nations. (2009). State of the World's Indigenous peoples. . *New York: United Nations Publications*.
- ÉMAAD-IRSC. <http://www.taam-emaad.umontreal.ca/francais/index.html>, 12-03-2011.
- Folmes, C.D.L, Lopaschuk, G.D. (2007) Role of malonyl-CoA in heart disease and the hypothalamic control of obesity. *Cardiovascular Research*, 73, 278-287.
- Fraser, M. H., Cuerrier, A., Haddad, P. S., Arnason, J. T., Owen, P. L., & Johns, T. (2007). Medicinal plants of Cree communities (Quebec, Canada): antioxidant activity of plants used to treat type 2 diabetes symptoms. *Can J Physiol Pharmacol*, 85(11), 1200-1214. doi: 10.1139/Y07-108
- Gray-Donald, K., Robinson, E., Collier, A., David, K., Renaud, L., & Rodrigues, S. (2000). Intervening to reduce weight gain in pregnancy and gestational

diabetes mellitus in Cree communities: an evaluation. *CMAJ*, 163(10), 1247-1251.

Griffin, J. A., Gilliland, S. S., Perez, G., Helitzer, D., & Carter, J. S. (1999). Participant satisfaction with a culturally appropriate diabetes education program: the Native American Diabetes Project. *Diabetes Educ*, 25(3), 351-363.

Haddad, P. S., Musallam, L., Martineau, L. C., Harris, C., Lavoie, L., Arnason, J. T., . . . Badawi, A. (2012). Comprehensive evidence-based assessment and prioritization of potential antidiabetic medicinal plants: a case study from canadian eastern james bay cree traditional medicine. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 893426. doi: 10.1155/2012/893426

Harbilas, D., Brault, A., Vallerand, D., Martineau, L. C., Saleem, A., Arnason, J. T., . . . Haddad, P. S. (2012). *Populus balsamifera* L. (Salicaceae) mitigates the development of obesity and improves insulin sensitivity in a diet-induced obese mouse model. *J Ethnopharmacol*, 141(3), 1012-1020. doi: 10.1016/j.jep.2012.03.046

Harbilas, D., Martineau, L. C., Harris, C. S., Adeyiwola-Spoor, D. C., Saleem, A., Lambert, J., . . . Haddad, P. S. (2009). Evaluation of the antidiabetic potential of selected medicinal plant extracts from the Canadian boreal forest used to treat symptoms of diabetes: part II. *Can J Physiol Pharmacol*, 87(6), 479-492. doi: 10.1139/y09-029

Harbilas, D., Vallerand, D., Brault, A., Saleem, A., Arnason, J. T., Musallam, L., & Haddad, P. S. (2012). *Larix laricina*, an Antidiabetic Alternative

Treatment from the Cree of Northern Quebec Pharmacopoeia, Decreases Glycemia and Improves Insulin Sensitivity In Vivo. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 296432. doi: 10.1155/2012/296432

Harbilas, D., Vallerand, D., Brault, A., Saleem, A., Arnason, J. T., Musallam, L., & Haddad, P. S. (2013). Populus balsamifera Extract and Its Active Component Salicortin Reduce Obesity and Attenuate Insulin Resistance in a Diet-Induced Obese Mouse Model. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 172537. doi: 10.1155/2013/172537

Harris, S. B., Bhattacharyya, O., Dyck, R., Hayward, M. N., & Toth, E. L. (2013). Type 2 diabetes in Aboriginal peoples. *Can J Diabetes*, 37 Suppl 1, S191-196. doi: 10.1016/j.jcjd.2013.01.046

Harris, S. B., & Zinman, B. (2000). Primary prevention of type 2 diabetes in high-risk populations. *Diabetes Care*, 23(7), 879-881.

Haslam, D. (2014). Fat on display. *Controversies on obesity*, 53-60.

Haslam, D., & Rigby, N. (2010). A long look at obesity. *Lancet*, 376(9735), 85-86.

Haslam, M. (2014). Evolutionary biology: Dating chimpanzees. *Nature*, 508(7496), 322-323. doi: 10.1038/508322a

Hill, J. O., & Melanson, E. L. (1999). Overview of the determinants of overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*, 31(11 Suppl), S515-521.

- Holt, R. I. (2015). The prevention of diabetes and cardiovascular disease in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. doi: 10.1111/acps.12443
- Hood, V. L., Kelly, B., Martinez, C., Shuman, S., & Secker-Walker, R. (1997). A Native American community initiative to prevent diabetes. *Ethn Health*, 2(4), 277-285. doi: 10.1080/13557858.1997.9961836
- Hotamisligil, G.S, (2006), Review article Inflammation and metabolic disorders, *Nature*, 444, 860-867.
- Ikonen, E. (2001). Roles of lipid rafts in membrane transport. *Curr Opin Cell Biol*, 13(4), 470-477.
- Jacobs, I., Martineau, L., & Vallerand, A. L. (1994). Thermoregulatory thermogenesis in humans during cold stress. *Exerc Sport Sci Rev*, 22, 221-250.
- Menendez, J.A., Lupu, R., (2007) Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. *Nature Reviews Cancer*, 7, 763-777.
- Jingi, A. M., Nansseu, J. R., Noubiap, J. J., Bilong, Y., Ellong, A., & Mvogo, C. E. (2015). Diabetes and visual impairment in sub-Saharan Africa: evidence from Cameroon. *J Diabetes Metab Disord*, 14, 21. doi: 10.1186/s40200-015-0151-4
- Klaczynski, P. A., Goold, K. W., & Mudry, J. J. (2004). Culture, Obesity Stereotypes, Self-Esteem, and the “Thin Ideal”: A Social Identity Perspective. *Journal of Youth and Adolescence*, 33, 307-317

- King, H., Aubert, H.E., Herman, W.H. (1998), Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 9, 1414-1431.
- Kopelman, P. G. (2000). Obesity as a medical problem. *Nature*, 404(6778), 635-643. doi: 10.1038/35007508
- Lachin, J. M., White, N. H., Hainsworth, D. P., Sun, W., Cleary, P. A., & Nathan, D. M. (2015). Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*, 64(2), 631-642. doi: 10.2337/db14-0930
- Large, V., Peroni, O., Letexier, D., Ray, H., & Beylot, M. (2004). Metabolism of lipids in human white adipocyte. *Diabetes Metab*, 30(4), 294-309.
- Leduc, C., Coonishish, J., Haddad, P., & Cuerrier, A. (2006). Plants used by the Cree Nation of Eeyou Istchee (Quebec, Canada) for the treatment of diabetes: A novel approach in quantitative ethnobotany. *J Ethnopharmacol*, 105(1-2), 55-63. doi: 10.1016/j.jep.2005.09.038
- Levy, E., Marcel, Y., Deckelbaum, R. J., Milne, R., Lepage, G., Seidman, E., . . . Roy, C. C. (1987). Intestinal apoB synthesis, lipids, and lipoproteins in chylomicron retention disease. *J Lipid Res*, 28(11), 1263-1274.
- Levy, E., Menard, D., Delvin, E., Stan, S., Mitchell, G., Lambert, M., . . . Seidman, E. (2001). The polymorphism at codon 54 of the FABP2 gene increases fat absorption in human intestinal explants. *J Biol Chem*, 276(43), 39679-39684. doi: 10.1074/jbc.M105713200

- Levy, E., Spahis, S., Ziv, E., Marette, A., Elchebly, M., Lambert, M., & Delvin, E. (2006). Overproduction of intestinal lipoprotein containing apolipoprotein B-48 in *Psammomys obesus*: impact of dietary n-3 fatty acids. *Diabetologia*, 49(8), 1937-1945. doi: 10.1007/s00125-006-0315-3
- Levy, E., Thibault, L., & Menard, D. (1992). Intestinal lipids and lipoproteins in the human fetus: modulation by epidermal growth factor. *J Lipid Res*, 33(11), 1607-1617.
- Ligibel, J. (2011). Obesity and breast cancer. *Oncology (Williston Park)*, 25(11), 994-1000.
- Lohman, T., Thompson, J., Going, S., Himes, J. H., Caballero, B., Norman, J., . . . Ring, K. (2003). Indices of changes in adiposity in American Indian children. *Prev Med*, 37(6 Pt 2), S91-96.
- Lohman, T. G., Caballero, B., Himes, J. H., Hunsberger, S., Reid, R., Stewart, D., & Skipper, B. (1999). Body composition assessment in American Indian children. *Am J Clin Nutr*, 69(4 Suppl), 764S-766S.
- Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W., & Zitman, F. G. (2010). Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*, 67(3), 220-229. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2
- Lumeng, C.N, Saltiel, A.R., (2011). Inflammatory links between obesity and metabolic disease, *The J of clinical Investigation*, 121(6), 2111-2117.

- Mahdi, J. G., Mahdi, A. J., Mahdi, A. J., & Bowen, I. D. (2006). The historical analysis of aspirin discovery, its relation to the willow tree and antiproliferative and anticancer potential. *Cell Prolif*, 39(2), 147-155. doi: 10.1111/j.1365-2184.2006.00377.x
- Marcil, V., Peretti, N., Delvin, E., Levy, E., (2004). Les processus digestifs et absorptifs des lipides alimentaires. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 28, 12, 1257-1266.
- Martineau, L. C., Adeyiwola-Spoor, D. C., Vallerand, D., Afshar, A., Arnason, J. T., & Haddad, P. S. (2010). Enhancement of muscle cell glucose uptake by medicinal plant species of Canada's native populations is mediated by a common, metformin-like mechanism. *J Ethnopharmacol*, 127(2), 396-406. doi: 10.1016/j.jep.2009.10.026
- Nachar, A., Vallerand, D., Musallam, L., Lavoie, L., Badawi, A., Arnason, J., & Haddad, P. S. (2013). The action of antidiabetic plants of the canadian james bay cree traditional pharmacopeia on key enzymes of hepatic glucose homeostasis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 189819. doi: 10.1155/2013/189819
- Nelson, S. M. (2008). Diversity of the Upper Paleolithic “Venus Figurines and Archeological Mythology”. *Archeological Papers of the American Anthropological Association*, 2(1).
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2011). <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/index.html#>, Trouvé le 19-03-2011.

- Oubre, A. Y., Carlson, T. J., King, S. R., & Reaven, G. M. (1997). From plant to patient: an ethnomedical approach to the identification of new drugs for the treatment of NIDDM. *Diabetologia*, 40(5), 614-617. doi: 10.1007/s001250050724
- Ravid, Z., Bendayan, M., Delvin, E., Sane, A. T., Elchebly, M., Lafond, J., . . . Levy, E. (2008). Modulation of intestinal cholesterol absorption by high glucose levels: impact on cholesterol transporters, regulatory enzymes, and transcription factors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 295(5), G873-885. doi: 10.1152/ajpgi.90376.2008
- Redinger, R. N. (2007). The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 3(11), 856-863.
- Ryan, R. O., & van der Horst, D. J. (2000). Lipid Transport Biochemistry and Its Role in Energy Production. *Annual Review of Entomology*, 45, 233-260.
- Saltiel, A.R., Kahn, C.R., (2001). Review article Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism, *Nature*, 444, 799-806.
- Schmandt, R. E., Iglesias, D. A., Co, N. N., & Lu, K. H. (2011). Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *Am J Obstet Gynecol*, 205(6), 518-525. doi: 10.1016/j.ajog.2011.05.042
- Sinclair, A., Dunning, T., & Rodriguez-Manas, L. (2015). Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3(4), 275-285. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70176-7

Spector, A.A., Yorek, M.A., (1985) Membrane lipid composition and cellular function, *J Lipid Res*, 9, 1015-1035.

Spoor, D. C., Martineau, L. C., Leduc, C., Benhaddou-Andaloussi, A., Meddah, B., Harris, C., . . . Haddad, P. S. (2006). Selected plant species from the Cree pharmacopoeia of northern Quebec possess anti-diabetic potential. *Can J Physiol Pharmacol*, 84(8-9), 847-858. doi: 10.1139/y06-018

Statistiques Canada. (2004). <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-620-m/2005001/article/adults-adultes/8060-eng.htm#1>, Trouvé le 19-03-2011.

Sussman, J. B., Kent, D. M., Nelson, J. P., & Hayward, R. A. (2015). Improving diabetes prevention with benefit based tailored treatment: risk based reanalysis of Diabetes Prevention Program. *BMJ*, 350, h454. doi: 10.1136/bmj.h454

Tran, T.T.T., Buttet, M., Traynard, V., Besnard, P., Poirier, H., Niot, I. (2012). Mécanisme d'absorption intestinale des acides gras à longue chaîne : rôle émergent du CD36, *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 47, 6, 272-279.

van Meer, G., Voelker, D.R., Feigenson, G.W., (2008), Membranes lipids: where they are and how they behave, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2, 112-124.

van Schothorst, E. M., Flachs, P., Franssen-van Hal, N. L., Kuda, O., Bunschoten, A., Molthoff, J., . . . Keijer, J. (2009). Induction of lipid oxidation by polyunsaturated fatty acids of marine origin in small intestine of mice fed a high-fat diet. *BMC Genomics*, 10, 110. doi: 10.1186/1471-2164-10-110

Veilleux, A., Grenier, E., Marceau, P., Carpentier, A. C., Richard, D., & Levy, E. (2014). Intestinal lipid handling: evidence and implication of insulin

signaling abnormalities in human obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34(3), 644-653. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302993

WHO. (2014). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs385/fr/>. *World Health Organization*; Trouvé le 19-05-2015.

Wilson, P. W. F., D'Agostino, R. B., Parise, H., Sullivan, L., & Meigs, J. B. (2005). Metabolic Syndrome as a Precursor of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*.

Wolk, R., Shamsuzzaman, A. S., & Somers, V. K. (2003). Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension*, 42(6), 1067-1074. doi: 10.1161/01.HYP.0000101686.98973.A3

Young, T. K., Reading, J., Elias, B., & O'Neil, J. D. (2000). Type 2 diabetes mellitus in Canada's first nations: status of an epidemic in progress. *CMAJ*, 163(5), 561-566.

Zoltowska, M., Ziv, E., Delvin, E., Sinnett, D., Kalman, R., Garofalo, C., . . . Levy, E. (2003). Cellular aspects of intestinal lipoprotein assembly in *Psammomys obesus*: a model of insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes*, 52(10), 2539-2545.

7. Article publié

.

